



Demografische en socio-economische eigenschappen van immunotherapiepatiënten

2022

Auteurs: Iris Grant, Johan Vanoverloop, Evelyne Macken, Caroline Lebbe, Alain Bourda

Colofon

- Publicatiedatum:** 5 september 2022 (gewijzigd op 12 januari 2023)
- Redactie:** Erik Roelants
- Aanbevolen referentie:** Grant, Iris; Vanoverloop, Johan; Macken, Evelyne; Lebbe, Caroline; Bourda, Alain (2022), *Demografische en socio-economische eigenschappen van immunotherapiepatiënten*, IMA Intermutualistisch Agentschap, Brussel.
- Contactgegevens:** VZW IMA • Bolwerklaan 21 B7 • 1210 Brussel
Tel. 02 891 72 11 • ima-aim@intermut.be • www.ima-aim.be
KBO 0478.655.210 • RPR Brussel

Dit document is beschikbaar op de website www.ima-aim.be.

Elke gedeeltelijke reproductie van dit document is toegestaan mits bronvermelding.

Inhoudstafel

1. Inleiding	1
2. Dataselectie	3
3. Resultaten	5
3.1. Socio-economische spreiding	6
3.2. Geografische spreiding	7
3.3. Combinatie met andere behandelingen	9
3.4. Overlijdens	11
4. Conclusie	13



1. Inleiding

Sinds een aantal jaren wordt immunotherapie ingezet voor de behandeling van kanker. Waar andere therapieën kanker rechtstreeks bestrijden, stimuleert immunotherapie het immuunsysteem om kankercellen te herkennen en aan te vallen. Hoe snel de behandeling aanslaat, varieert van patiënt tot patiënt, maar duurt soms enkele weken of zelfs maanden.

Voor een aantal types van kanker (bv. melanomen, niet-kleincellige longkanker, sommige vormen van leukemie...) behoort immunotherapie al tot de standaardbehandeling, meestal in combinatie met of volgend op andere vormen van behandeling, zoals chemotherapie, radiotherapie of chirurgie. De behandeling wordt meestal ingezet voor patiënten met gemetastaseerde of moeilijk te opereren vormen van kanker, en kan de overlevingstijd verlengen en klachten verminderen, ook als er geen kans op genezing meer is.

De terugbetaling van de geneesmiddelen voor immunotherapie verloopt anders dan het normale vergoedingsmechanisme. Het gaat om innovatieve, dure geneesmiddelen waarvan de werking soms nog onzeker is. De overheid wil patiënten echter wel de mogelijkheid bieden om er gebruik van te maken en hiervoor sluit de overheid een tijdelijke en vertrouwelijke overeenkomst met het farmaceutische bedrijf: een

'artikel 81/111'-overeenkomst.¹ Na afloop van deze overeenkomst kan de overheid definitief beslissen over de terugbetaling van het geneesmiddel.

Geneesmiddelen die volgens een dergelijke overeenkomst vergoed worden, hebben de voorbije jaren gezorgd voor een sterke stijging van de kosten voor geneesmiddelen binnen de terugbetalingen van de verplichte ziekteverzekering. Tegelijkertijd is er nog vaak nog onduidelijkheid over de meerwaarde van deze therapieën.² Deze vraag valt echter buiten de scope van dit rapport.

In dit rapport brengen we in kaart welke patiënten gebruik maken van deze innovatieve kankerbehandelingen. Hierbij gaan we na of er sociaal-economische en/of regionale verschillen zijn. Uit eerdere rapporten van het IMA bleek al dat inkomensverschillen samenhangen met een verschil in de gezondheidstoestand en een verschillend verbruik van bepaalde vormen van gezondheidszorg.³ Daarnaast bekijken we ook in welke mate immunotherapie gecombineerd wordt met andere kankerbehandelingen en de mortaliteit gedurende de eerste 180 dagen na het opstarten van de behandeling.

¹ Meer informatie over dit type van overeenkomsten vindt u terug in KCE Report 288As. Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. *Pistes om het Belgische systeem van artikel 81 overeenkomsten te verbeteren – Synthèse*. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 288As. D/2017/10.273/38.

² Neyt M (KCE), Devos C (KCE), Thiry N (KCE), Silversmit G (BCR), De Gendt C (BCR), Van Damme N (BCR), Castanares D (KCE), Fairon N (KCE), Hulstaert F (KCE), Verleye L (KCE). *Hebben innovatieve geneesmiddelen tegen kanker altijd een echte meerwaarde? – Synthèse*. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2021. KCE Reports 343As. D/2021/10.273/xx.

³ Avalosse, Hervé; Maron, Leila; Lona, Murielle; Guillaume, Joeri; Allaoui, El Maâti; Di Zinno, Tonio (2019), *Ongelijkheid in gezondheid*, IMA Intermutualistisch Agentschap, Brussel.



2. Dataselectie

We gebruiken de databanken van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) voor de selectie van patiënten die immunotherapie hebben ondergaan, en voor demografische kenmerken en gegevens omtrent hun zorggebruik.

De databanken van het IMA bundelen facturatie- en ledengegevens van de zeven Belgische ziekenfondsen. Ze bevatten informatie over alle geneeskundige verstrekkingen en farmaceutische afleveringen die door de ziekenfondsen (gedeeltelijk) werden terugbetaald in het kader van de verplichte ziekteverzekering.

De aflevering van medicatie voor immunotherapie worden geïdentificeerd aan de hand van de CNK-code⁴ van dit geneesmiddel. We selecteren voor deze studie alle personen voor wie in de periode 2016-2018 geneesmiddelen voor immunotherapie werd afgeleverd.

⁴ De CNK-code is een uniek identificatienummer per verpakkingsvorm die wordt toegekend door de Algemene Pharmaceutische Bond (APB) aan alle geneesmiddelen en parafarmaceutische producten die worden afgeleverd in de apotheek.

Tabel 1 geeft een overzicht van de geselecteerde geneesmiddelen met de corresponderende ATC-⁵ en CNK-codes op. De tabel bevat eveneens de paragraaf van indicatiestelling.⁶

Tabel 1: Lijst geselecteerde geneesmiddelen voor immunotherapie

Product	ATC	CNK codes	Paragraaf
Opdivo	L01XC17	7715071, 7715089, 7724198	§ 8060000
Keytruda	L01XC18	7720832, 7715238, 3543287	§ 8090000
Tecentriq	L01XC32	7722010	§ 9120000
Bavencio	L01XC31	7722929, 3705043	§ 9360000

Bavencio werd uiteindelijk niet opgenomen in deze studie wegens het lage aantal patiënten dat in deze periode met dit geneesmiddel werd behandeld.

⁵ De ATC-code is een internationale codering voor geneesmiddelen volgens een Anatomische-Therapeutische-Chemische indeling, onder de verantwoordelijkheid van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

⁶ De indicatiestelling bevat de criteria waar de patiënt aan moet voldoen om in aanmerking te komen voor terugbetaling. De wettelijke basis is opgenomen in de paragrafen uit de laatste kolom, die kan teruggevonden worden in bijlage IV, tabel 1 van het [KB van 1 februari 2018](#) tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten.



3. Resultaten

In de periode 2016-2018 hebben in totaal 9.233 personen minstens één aflevering van een geneesmiddel voor immunotherapie gehad (excl. Bavencio). Tabel 2 geeft een overzicht per jaar van de personen die gestart zijn met deze behandeling en een aantal eigenschappen: het percentage vrouwen, de mediane leeftijd van de patiënten en een procentuele verdeling per leeftijdscategorie.

Tabel 2: Aantal patiënten gestart met immunotherapie (excl. Bavencio)

Product	Totaal	Vrouwen (%)	Leeftijd (med.)	% per leeftijdscategorie			
				0-54	55-64	65-74	75+
2016							
Keytruda	263	52,1	66	22,8	23,2	26,2	27,8
Opdivo	285	45,3	68	20,0	20,4	35,8	23,9
2017							
Keytruda	1.126	38,1	69	12,0	23,1	36,0	29,0
Opdivo	3.152	32,1	67	12,2	28,2	38,3	21,4
2018							
Keytruda	1.988	33,0	69	10,6	23,2	37,0	29,1
Opdivo	1.877	33,0	67	12,2	28,1	38,9	20,8
Tecentriq	542	29,5	68	8,1	25,5	42,6	23,8

Het aantal patiënten dat is gestart met de geneesmiddelen is op drie jaar tijd sterk toegenomen. In de loop van 2016 werd een terugbetaling voorzien voor Opdivo en Keytruda en in 2018 voor Tecentriq.⁷

De verdeling van de patiënten is in die periode ook gewijzigd. In 2016 was ongeveer de helft van de behandelde patiënten een vrouw, in 2018 was dit nog slechts een derde. Het percentage van patiënten jonger dan 55 is over deze periode gehalveerd van iets meer dan 20% naar ongeveer 10%. In 2018 was de best vertegenwoordigde leeftijdscategorie die van 65 tot 74 jaar. Ook was bijna twee derde van de patiënten die immunotherapie ondergingen in dat jaar 65 of ouder.

3.1. Socio-economische spreiding

Een van de doelstellingen van deze studie is na te gaan hoe het gebruik van deze therapieën verdeeld is over de verschillende inkomensklassen. De ziekenfondsen hebben slechts beperkte gegevens omtrent het inkomen van hun leden, waardoor er gebruik gemaakt moet worden van andere gegevens. Voor het bepalen van de inkomensklassen maken we gebruik van de fiscale statistieken van de Federale Overheidsdienst Economie op het niveau van statistische sectoren.⁸

Een statistische sector is de kleinste administratieve geografisch eenheid, bestaande uit enkele straten. België is onderverdeeld in 20.000 statistische sectoren. Hieromtrent beschikken we per sector over het gemiddelde en het mediane inkomen op basis van de belastingaangifte van de inwoners. Dit geeft een indicatie van de 'rijkdom' van de bewoners van de statistische sector. In het kader van deze studie maken we gebruik van het mediane inkomen, aangezien dit minder gevoelig is voor extremen.

Op basis van deze gegevens kan de Belgische bevolking worden opgesplitst in inkomenskintielen. Dit zijn vijf groepen van de populatie, die elk ongeveer 2,2 miljoen personen bevat. Kwintiel 1 groepeerde de personen met het laagste inkomen, kwintiel 5 de personen met het hoogste inkomen.

⁷ Bron: <https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch>

⁸ Meer informatie omtrent deze methode vindt u terug in de IMA Studie omtrent ongelijkheid in de gezondheidszorg: Avalosse, Hervé; Maron, Leila; Lona, Murielle; Guillaume, Joeri; Al-laouin El Maâti; Di Zinno, Tonio (2019), *Ongelijkheid in gezondheid*, IMA Intermutualistisch Agentschap, Brussel.

Tabel 3 toont het aantal patiënten dat immunotherapie onderging, opgesplitst per inkomenskwintiel en ATC-groep. Een patiënt wordt toegewezen aan het inkomenskwintiel van de statistische sector waar hij/zij woont in het jaar waarin de immunotherapie is opgestart. In de tabel is het aantal patiënten herberekend naar aantal per 10.000 personen in het inkomenskwintiel. 208 patiënten werden niet opgenomen wegens ontbrekende of foutieve woonplaatsgegevens.

We berekenen daarnaast ook het sterftcijfer na 1 jaar per inkomensklasse en per geneesmiddel. We observeren overlijdens t.e.m. 2019, dus we weten voor elke persoon of deze binnen het jaar na de opstart van de immunotherapie behandeling overleden is.

Tabel 3: Spreiding patiënten over inkomenskwintielen (aantal patiënten per 10.000 personen) en het percentage overlijdens één jaar na opstart behandeling per kwintiel.

Kwintiel	Keytruda		Opdivo		Tecentriq	
	Patiënten	Mortaliteit na 1 jaar	Patiënten	Mortaliteit na 1 jaar	Patiënten	Mortaliteit na 1 jaar
1	2,87	47,3%	4,56	54,9%	0,53	62,9%
2	3,40	47,7%	5,41	51,6%	0,51	67,9%
3	3,08	47,5%	4,79	51,0%	0,52	57,9%
4	2,97	47,0%	4,64	50,5%	0,42	60,2%
5	2,83	47,7%	4,36	46,5%	0,43	58,9%

Op basis van deze cijfers stellen we geen verband vast tussen het inkomen en het gebruik van immunotherapieën. De variatie tussen het aantal patiënten met minstens één immunotherapiebehandeling in de verschillende inkomensklassen is eerder klein. We beschikken echter niet over uitgebreide achtergrondinformatie zoals risicofactoren, diagnosegegevens, zwaarte van de pathologieën, etc. van de populatie. We hebben bijgevolg geen kennis over het aantal personen die voldoen aan de voorwaarden om van deze therapie gebruik te maken. Indien er binnen de laagste inkomensgroepen relatief meer personen een pathologie hebben waarvoor immunotherapie kan opgestart worden, kan een dergelijke gelijke verdeling toch wijzen op ongelijk gebruik. De gelijkaardige mortaliteitscijfers over de verschillende inkomensklassen geven hier geen indicatie voor.

3.2. Geografische spreiding

Figuur 1 toont de geografische verspreiding van de immunotherapiepatiënten voor de tien Belgische provincies voor het jaar 2018, het meeste recente jaar waarvoor gegevens beschikbaar zijn.

Donkerrode gebieden bevatten relatief meer patiënten met immunotherapie dan lichtere gebieden. De kaart voor 2017 toont een gelijkaardig patroon. De kaart van 2016 werd niet opgenomen aangezien het totaal aantal immunotherapiepatiënten beduidend lager was.

In 2018 kregen zo'n 5,5 op 10.000 personen in België een immunotherapie. De grootste afwijking t.o.v. dit gemiddelde is de provincie Namen. Hier kreeg 7,5 op 10.000 personen een immunotherapiebehandeling. Het Brussels Hoofdstedelijk Gewest telde het laagste aantal patiënten met 4,05 op 10.000 personen. Net zoals bij de inkomensklassen zien we dat er geen regio's zijn die uit de boot vallen.

3.3. Combinatie met andere behandelingen

In de meeste gevallen is immunotherapie slechts een deel van de kankerbehandeling. Vaak volgt de behandeling op of wordt ze gecombineerd met chemotherapie, radiotherapie en/of een chirurgische ingreep. De combinatie met hormonetherapie komt echter slechts zelden voor: van de patiënten die minstens één immunotherapiebehandelingen ondergingen, kregen slechts 93 patiënten hormonetherapie in de vijf jaar voor de immunotherapiebehandeling en 53 in het jaar erna.

Tabel 4 toont het percentage patiënten die chemotherapie, radiotherapie en/of een chirurgische ingreep hebben ondergaan voor of na de eerste toediening immunotherapie. Het eerste deel van de tabel bevat de behandelingen voor de start van de immunotherapie. Voor chemo- en radiotherapie gaan we tot 5 jaar terug in de tijd. Het tweede deel van de tabel bevat vergelijkbare cijfers voor een periode van één jaar na het einde van de immunotherapie.

De variabele 'chirurgie' definiëren we als minstens één prestatie met een nomenclatuurcode uit artikel 14 (heelkundige ingreep) van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen. Het is dus mogelijk dat er ook een klein aantal chirurgische ingrepen werden meegenomen die niet gerelateerd waren aan de oncologische behandeling.

Tabel 4: Percentage van patiënten met een combinatie van immunotherapie en een andere verstrekking ter behandeling van kanker.

Behandeling	Keytruda	Opdivo	Tecentriq
Voor eerste aflevering immunotherapie			
chemo (pre)	41,2%	87,1%	91,0%
chemo (-1j)	31,7%	76,1%	79,5%
chemo (-2j)	12,9%	32,7%	22,9%
chemo (-3j)	6,3%	15,1%	10,9%
chemo (-4j)	3,2%	8,8%	6,5%
chemo (-5j)	2,5%	4,9%	3,9%
radiotherapie (pre)	37,3%	52,5%	53,3%
radiotherapie (-1j)	28,5%	34,1%	36,0%
radiotherapie (-2j)	5,6%	14,7%	13,3%
radiotherapie (-3j)	3,1%	6,9%	5,2%
radiotherapie (-4j)	2,0%	4,1%	3,7%
radiotherapie (-5j)	1,7%	2,7%	1,3%
chirurgie (-1j)	71,6%	70,4%	69,6%
Na laatste aflevering immunotherapie			
chemo (+1j)	27,3%	32,5%	25,5%
radiotherapie (+1j)	15,1%	16,3%	21,2%
chirurgie (+1j)	25,6%	28,0%	23,1%

Deze tabel toont een variatie tussen de verschillende geneesmiddelen. Bij patiënten die behandeld worden met Keytruda ligt het aandeel dat voorheen al chemo- of radiotherapie onderging gevoelig lager. 41% van de patiënten die hiermee behandeld werden, ondergingen reeds chemotherapie, terwijl bij Opdivo en Tecentriq dit rond de 90% lag. Voor radiotherapie lag dit percentage op 37% bij Keytruda, tegenover iets meer dan de helft bij de andere geneesmiddelen. Het aandeel dat patiënten dat ook een chirurgische ingreep onderging, is vergelijkbaar.

Het aantal patiënten dat na de laatste aflevering van een geneesmiddel voor immunotherapie nog chemotherapie, radiotherapie of een chirurgische ingreep ondergaat, ligt bij alle producten gevoelig lager dan voor de eerste aflevering.

Bij chemotherapie en radiotherapie is er een opvallend verschil van meer dan 10 procentpunten tussen de totale percentages van patiënten met een behandeling voor de start van de immunotherapie en de percentages in het jaar voor de opstart van

deze behandeling. Er is dus een beduidende groep patiënten waarbij er een periode van meer dan een jaar is tussen de laatste chemotherapie- of radiotherapiebehandeling en de start van de immunotherapie.

3.4. Overlijdens

Immunotherapie wordt meestal toegepast bij vormen van kanker met metastasen die moeilijk te opereren zijn. Het doel van de behandeling is vaak om de overlevings-tijd te verlengen, ook als de kans op genezing gering is. Om die reden kijken we ook naar de overlijdens in de periode kort na de opstart van de immunotherapie.

Tabel 5 geeft enkele cijfers hieromtrent weer. We observeren voor elke patiënt of deze overlijdt binnen een periode van minstens één jaar na de start van de behandeling.

Tabel 5: Sterftcijfers onder patiënten met immunotherapie waarbij overlijdens geregistreerd werden t.e.m. 2019.

Product	% overlijdens in ZH (t.o.v. aantal overlijdens)	% overlijdens X aantal dagen na start immunotherapie (t.o.v. van aantal patiënten)			
		$X \leq 10$	$10 < X \leq 30$	$30 < X \leq 90$	$90 < X \leq 180$
Keytruda	69,1%	2,4%	5,8%	12,0%	12,1%
Opdivo	66,9%	2,1%	6,2%	14,3%	13,3%
Tecentriq	63,1%	2,0%	8,7%	16,4%	17,3%
Totaal	67,4%	2,2%	6,2%	13,6%	13,1%

De eerste kolom bevat het percentage overlijdens die plaatsvonden in het ziekenhuis. De plaats van overlijden is niet beschikbaar in de IMA-data, maar we kunnen deze tot op zekere hoogte afleiden uit de facturatiegegevens. Wanneer er minder dan de drie dagen voor de datum van overlijden een prestatie wordt gefactureerd waarbij een ziekenhuis werd opgegeven als verblijfsinstelling, beschouwen we het ziekenhuis als plaats van overlijden. We zien dat meer dan 6 op de 10 overlijdens plaatsvond in het ziekenhuis.

De overige kolommen tonen het aantal overlijdens die plaats vinden kort na de opstart van de immunotherapie. Ze tonen telkens het percentage van patiënten waarbij de immunotherapie werd opgestart binnen een bepaalde periode voor overlijden. Iets meer dan een derde van de patiënten (35,1%) overleed minder dan 6 maanden na de start van de behandeling. Aangezien de behandeling vaak wordt opgestart bij

vormen van kanker die moeilijker te behandelen zijn met de klassieke therapieën, is dit niet geheel onverwacht.

Bij 8,4% van de patiënten werd de immunotherapie minder dan een maand voor het overlijden opgestart. Voor deze patiënten was immunotherapie waarschijnlijk het laatste middel nadat andere behandelingen niet meer effectief bleken. Het feit dat bijna 1 op de 10 patiënten overlijdt binnen een maand na de opstart van de therapie, suggereert dat er in een aantal gevallen een nieuwe behandeling wordt opgestart wanneer dit niet meer opportuun is.⁹

⁹ Morin, L., Laroche, ML., Vetrano, D.L. et al. Adequate, questionable, and inadequate drug prescribing for older adults at the end of life: a European expert consensus. *Eur J Clin Pharmacol* 74, 1333–1342 (2018)



4. Conclusie

Uit eerder onderzoek bleek dat het inkomen een impact heeft op de gezondheidstoestand en de toegang tot bepaalde vormen van gezondheidszorg. In dit onderzoek zien we echter geen verband tussen het inkomen en het gebruik van immunotherapieën. De variatie tussen het aantal patiënten met minstens één immunotherapiebehandeling in de verschillende inkomensklassen is eerder klein.

Er zijn geen grote regionale verschillen te zien in het gebruik van immunotherapie. De behandeling wordt iets vaker gebruikt in de provincie Namen en iets minder vaak in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest, maar er zijn geen gebieden die uit de boot vallen.

Patiënten die behandeld werden met Keytruda ondergingen in de jaren voorafgaand aan de opstart van de behandeling minder vaak chemo- en/of radiotherapie dan patiënten die Opdivo en Tecentriq toegediend kregen. Het aantal patiënten dat na de laatste aflevering van een geneesmiddel voor immunotherapie nog chemotherapie, radiotherapie of een chirurgische ingreep ondergaat, ligt bij alle producten gevoelig lager dan voor de eerste aflevering.

Twee derde van de opgevolgde patiënten waren overleden aan het einde van de opgevolgde periode. Bij 8,4% van de patiënten werd de immunotherapie minder dan een maand voor het overlijden opgestart.