

University of Groningen

Use of real-world evidence in pharmacoeconomic analysis

Huang, Yunyu

DOI:
[10.33612/diss.95669767](https://doi.org/10.33612/diss.95669767)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Huang, Y. (2019). *Use of real-world evidence in pharmacoeconomic analysis: illustrations in The Netherlands and China*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.95669767>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Nederlandse samenvatting

Acknowledgements

About the author

SAMENVATTING

Het belangrijkste doel van mijn onderzoek beschreven in dit proefschrift is het beoordelen van de toegevoegde waarde van het gebruik van data verkregen door middel van observationele studies in farmaco-economische evaluaties.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden, zijn vijf subdoelen geformuleerd:

1. het bestuderen van de bestaand farmaco-economisch onderzoek naar renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) remmers, waaronder angiotensine-converterend enzyme remmers (ACE-remmers) en angiotensine II-receptor blokkers (ARB's) bij patiënten met diabetes type 2 (T2D) en nefropathie door middel van een systematisch literatuur onderzoek;
2. het ontwikkelen van een raamwerk om de kwaliteit van observationele data te verbeteren;
3. het uitvoeren van een vergelijkende studie naar de effectiviteit van ACE-remmers en ARBs in verschillende observationele studies en daarbij de waarde van observationele data te beoordelen;
4. het beschrijven van de veranderingen in de economische last van diabetes in China en daarbij de waarde van observationele data in gezondheidseconomische onderzoeken te beoordelen;
5. het evalueren van de kosteneffectiviteit en de invloed op het budget van ACE-remmers en ARBs bij Chinese patiënten met T2D en nefropathie en daarbij de waarde van observationele data in bestaande farmaco-economische evaluaties te beoordelen.

In **hoofdstuk 2** wordt een systematisch literatuuronderzoek beschreven van farmacoeconomische studies naar het gebruik van ACE-remmers en ARB's in patiënten met T2D en nefropathie. Uit dit systematisch onderzoek blijkt dat het gebruik van RAAS remmers in patiënten met T2D en nefropathie de potentie heeft kosten te besparen in vergelijking met conventionele therapieën die geen gebruik maken van RAAS-remmers. Met betrekking tot de gebruikte analytische modellen, hebben de onderzoeken naar ACE-remmers voornamelijk Markov-modellen gebruikt om de progressie van de ziekte over een relatief lange periode te simuleren, en de waarschijnlijkheid van transitie werd meestal geschat op grond van data uit verschillende gerandomiseerde klinische studies (RCTs). De analytische modellen die werden gebruikt voor het bestuderen van ARBs waren relatief

consistent door het gebruik van data uit dezelfde beschikbare RCT's, wat resulteerde tot overeenkomstige resultaten voor ARBs in verschillende landen. Tijdens ons streven om informatie te verkrijgen uit de beschikbare onderzoeken over het feitelijk gebruik van deze medicijnen en hun bijwerkingen, ontdekten we dat informatie over feitelijk medicijngebruik zelden in de farmaco-economische onderzoeken wordt meegenomen. Dit betekent dat er een algemeen gebrek is aan het gebruik van van observationele data in de farmaco-economische evaluaties.

Aangezien observationele studies een goed ontwikkeld onderzoeksontwerp en een complexe methodologie vereisen, is het van belang dat de benodigde data voor deze studies van hoge kwaliteit zijn. Onder de verschillende soorten van observationele data, biedt bijvoorbeeld het elektronisch patiëntendossier (EPD) extra mogelijkheden om vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit en gebruikspatronen van medicijnen in de klinische praktijk te bestuderen. In **hoofdstuk 3**, beschrijven we het raamwerk, dat we ontwikkeld hebben om zowel de problemen als oplossingen voor de beoordeling van de kwaliteit van observationele data en het opschonen van deze data te beschrijven. Het raamwerk is gebaseerd op het 'fit-for-use'-concept en bestaat uit de volgende vier stappen:

1. het definiëren van algemene aannames (gegevens zijn juist en volledig);
2. het definiëren van de data-vereisten op basis van de onderzoekstaak;
3. het genereren van geobserveerde data met mogelijke kwaliteitsproblemen en het verifiëren of de algemene aannames niet waar zijn voor die waarnemingen;
4. het selecteren van de beste strategieën om met de data met geverifieerde kwaliteitsproblemen om te gaan.

Dit raamwerk helpt om een gedachtelijk waarmee problemen met data geïdentificeerd en aangepakt kunnen worden aan de hand van de systematische controle van de aannames die ten grondslag liggen aan het gebruik van de data.

Met behulp van het raamwerk dat in hoofdstuk 3 is beschreven, hebben we opgeschoonde data gebruikt om een vergelijkend onderzoek uit te voeren naar het effect van ACE-remmers en ARB's op de nierfunctie in patiënten met T2D in een *real-world* setting. Dit onderzoek is beschreven in **hoofdstuk 4**. We gebruikten een matching methode op basis van *propensity* scores en meerdere geïmputeerde datasets. Overlevingsmodellen met concurrerende risico's toonden aan dat ACE-remmers en ARB's vergelijkbaar waren bij het beschermen van patiënten met T2D tegen nierinsufficiëntie, hoewel het effect van de ARBs lichtelijk

gunstiger was. In vergelijking met eerdere RCT's, is het effect in dit *real-world* onderzoek voor een langere periode gevolgd en is een combinatie van GFR en albuminurie, ongeacht de initiële nierfunctie, als klinisch eindpunt gebruikt. Bovendien werden de resultaten beter generaliseerbaar naar de algemene diabetespopulatie door de ongeselecteerde populatie patiënten in dit onderzoek. Door de voorbereiding van de datakwaliteit en de gebruikte *propensity-score* matching methode zijn we erin geslaagd om de invloed van versturende factoren te verminderen, een van de belangrijkste problemen in van observationeel onderzoek.

Naast het bestuderen van de effectiviteit zijn financiële kosten essentieel element in farmaco-economisch onderzoek. In **hoofdstuk 5** hebben we een onderzoek beschreven naar de veranderingen vandiabetes-gerelateerde kosten bij Chinese patiënten aan de hand van elektronische vergoedingsgegevens. Onze resultaten toonden een stijgende trend in totale medische kosten en diabetes-gerelateerde kosten gedurende 2009-2011. We hebben het eerder genoemde kwaliteitsraamwerk ook toegepast in deze studie. De gebruikte data in dit onderzoek verschaffen informatie over medische bezoeken die plaatsvonden op alle niveaus binnen de zorginstellingen, welke de beperkingen van een alleen op individuele ziekenhuiskosten gebaseerde analyse omzeilt. De verkregen informatie over geneesmiddelen op recept hielpen ons het gebruik van verschillende antihypertensieve medicatie onder algemene diabetespatiënten in kaart te brengen. Deze informatie vormde de basis voor onze nadere kosten-effectiviteitsanalyses.

In **hoofdstuk 6** hebben we een kosteneffectiviteitsanalyse beschreven van RAAS-remmers (ACE-remmers en ARBs) versus andere actieve antihypertensieve middelen en geen antihypertensieve behandelingen bij patiënten met T2D en nefropathie in China. Naast de farmaco-economische evaluatie is een *budget impact analyse* uitgevoerd om de financiële veranderingen van het Chinese *urban employee basic medical insurance* (UEBMI) budget, wanneer verschillende strategieën voor medicijngebruik worden toegepast, te analyseren. In deze studie hebben we geprobeerd om eerdere bevindingen met betrekking tot *real-world* data in een China-specifieke setting toe te passen, inclusief de kosten en het huidige patroon van medicijngebruik uit hoofdstuk 5. De resultaten tonen aan dat het gebruik van RAAS-remmers de kosten voor patiënten met T2D in China op de lange termijn zouden kunnen verlagen.

Hoofdstuk 7 biedt een algemene discussie over observationele data en gerelateerde kwesties. De zorgen over de kwaliteit van observationele data zijn toegenomen met het

toegenomen gebruik van observationele data in *real-world* studies. Het kwaliteitsraamwerk dat in dit proefschrift is beschreven, voorziet in stap-voor-stap procedures bij het bepalen van welke gegevens moeten worden verzameld en op welke manier kwaliteitsproblemen opgelost kunnen worden. Het raamwerk laat zien dat het verschaffen van gedetailleerde informatie omtrent de beoordeling van de kwaliteit van studiedata helpt om de validiteit van studieresultaten te waarborgen en het gebruik van observationele data in verschillende onderzoekssettings te verbeteren. Door middel van dit raamwerk hebben we verbeterde gegevens verkregen om een vergelijkend effectiviteitsonderzoek uit te voeren, en daarbij aandacht besteed aan de aanbevelingen en richtlijnen die voor een kwalitatief goed onderzoek nodig zijn. Wij zijn van mening dat gedetailleerde, transparante en kwalitatief goed vergelijkende effectiviteitsonderzoeken kunnen bijdragen aan het gebruik van observationele studies voor nadere farmaco-economische onderzoeken. Farmaco-economische studies op basis van lokale kostendata kunnen van groot belang zijn voor beleidsmakers van nationale strategieën met een hoge prijs-kwaliteitverhouding. De *budget impact* analyse voor China beschreven in dit proefschrift is een poging om een farmaco-economisch onderzoek uit te voeren op basis van observationele data. Een dergelijke *budget impact* analyse is zeer waardevol bij het formuleren van passende opties bij de diabetes behandeling, bij het optimaliseren van de toewijzing van financiële middelen in de gezondheidszorg en bij het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten.

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis would not have been possible without the support of my supervisors, co-authors, colleagues, friends and family. I would like to take this opportunity to express my sincere gratitude and appreciation to all of you.

First, I would like to thank my supervisors, Prof. dr. Flora Haaijer-Ruskamp and Prof. dr. Maarten Postma, for their guidance and support. Dear Flora, I would like to thank you for creating this collaboration opportunity between UMCG and Fudan, and for guiding me in all steps in the PhD program. The journey to the Netherlands changed my life. I am truly grateful for every opportunity and challenge that I encountered and for everything that I learned from you during my study life in Groningen. Dear Maarten, I would also like to thank you for guiding me to grow in my PhD study, and for being always supportive and nice. I will always remember the day we sat together in the Euroborg Stadium, supporting for FC Groningen. Thank you both for your supervision and guidance that changed my way of thinking.

The big thank needs also to be delivered to Prof. dr. Wen Chen. Since 2007, you have been my supervisor and mentor for almost 10 years. Thank you for guiding me to the health economics research area, providing me opportunities to participate and lead various research projects, and the most important, offering me this joint PhD program. During the time when I stayed in Shanghai and continued working on the joint PhD program, you not only supported me with a researcher position, but also provided me enough flexibility to balance my life. Also, you secured the Chinese data for me to be used in this PhD program, which was the foundation of the latter part of this thesis. I was very lucky to have you as supervisor.

Two men deserve special mention. Without the teaching and help from Dr. Jaco Voorham, the Chapter 2 and 3 in this thesis will not have happened. It's you who guided me to know better about the observational data, and to obtain more knowledge of data analysis. I still saved all scripts we made together for all the analyses. It was a challenging but memorable experience for me. I will remember your big Mac screen and all your dazzling operation in the Mac system. Same thanks have to be given to Dr. Pepijn Vemer. I am really grateful for your prompt answers, all nice discussions for the Chapter 4 and 5, and your solid knowledge in pharmacoeconomics. You are a great researcher, teacher and friend.

Dear assessment committee members, Prof. dr. K. Taxis. Prof. dr. S.M.A.A. Evers, and Prof. dr. H.V. Hogerzeil, thanks for accepting the invitation to take part in the reading committee for this thesis.

Many thanks go to Prof. dr. D. de Zeeuw and Prof. dr. H.J. Lambers Heerspink, who provided precious insight on the early work in this thesis. Big thanks also go to Prof. dr. L. Ye, who jointly created this PhD program opportunity for me.

I would like to thank all my co-authors for the insightful work and comments that greatly contributed to the manuscripts included in this thesis. Qiyun, you owned half of the credits in the Chapter 1. And Jingjing, your initial work on the Chinese diabetes dataset provided me a chance to further utilize the data.

During these PhD years in Groningen, I have met nice colleagues, who made this period enjoyable and unforgettable. Sigrid, Grigory, Mathijs, you have been my officemates and friends during my first stay in UMCG. Thanks for the nice talks, jokes and fun. Sieta, your newspaper clipping of Barcelona beating Arsenal was one of the best 'surprises' that I received in Ant. Deusinglaan. Miao, your help and the home party will be always remembered. Hoa, Petros, Stefan, Pieter, Jelena, thank you all for showing up in the movie clip for my wedding ceremony and those best wishes, and for those nice memories in the ISPOR conference. Many thanks to the other colleagues from Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology in UMCG, Unit of Pharmacotherapy, -Epidemiology and -Economics in RUG, and Department of Health Economics in Fudan, that also made my workdays enjoyable (the list of names is huge to be able to mention all).

Dear Rosalie and Helena, many thanks to you for being my best colleagues and friends in my first official job in the Netherlands. Your help for the Dutch summary provided a nice last piece in this thesis. Thanks for all those nice, funny, gossip talks in the café, during the lunch, and on the train, which prevent my work life being boring. Many thanks also go to Pat, you not only helped me improve the language in part of this thesis and taught me better writing, but also become my friend.

Job and Hao, I'm honored to have both you as my paronyms. Most importantly, thank you for being such great friends. Job, thanks for making me a big fan of herring, letting me know Groningen and the Netherlands more well, and offering me so much help in PhD study and integrating to Dutch life. I am glad that I have you as a true and great friend. Hao, I think we started to know each other because of our Chinese faces (LOL), and we have been colleagues, officemates, and friends. I have used your storage room, borrowed your

Acknowledgments

bike, drunk Pieter Jan's beer, shared joys and complaints. Thanks may not be enough for your help and support, thus just best wishes to you, Pieter Jan, and Yiyun. I am very happy to have both of you behind me on my defense.

I would like to express my deepest gratitude to my parent, Zhenming and Fengxian, for your constant love and support. Your love, education, and inspiration has shaped me who I am today. Thank you for all that you have taught me, and all that you have given me.

Finally, I thank with love to Junwen and Alex, my wife and son. Knowing each other for more than 12 years, Junwen, you have been my best friend and great companion, loved, supported, encouraged, entertained. You have witnessed me growing, improving, and helped me get through all my highs and lows. Alex, you are the other brightest ray of sunshine in my life. Watching you grow grants my life another meaning. I love you both, and I wish many more years of happiness together with you, to grow, to explore, to enjoy.

ABOUT THE AUTHOR

Yunyu Huang was born on August 29, 1985 in Shanghai, China. He started studying Healthcare Administration at Fudan University, in 2003. After obtaining his bachelor's degree in 2007, he continued with a master-doctoral joint program in Health Economics at Fudan University. During his study in Fudan University, he participated in different projects focusing on health insurance reimbursement, medication purchasing and pricing, health financing and health technology assessment, and developed a specific interest in health economics and public health.

In 2011, he received an opportunity to start a PhD project entitled 'Use of real-world evidence in pharmaco-economic analysis', in University Medical Center Groningen, University of Groningen, under supervision of prof. dr. Flora M. Haaijer-Ruskamp and prof. dr. Maarten J. Postma. The interdisciplinary project not only aimed to incorporate methodology in real-world data analysis in pharmaco-economic research, but also tried to bring data from the Netherlands and China together. This 'sandwich' program also granted him the chance to travel between the two countries, to be trained systematically in pharmacoepidemiology and pharmaco-economics, and to be educated with a more internationalized perspective.

From 2012 to 2015, he continued with a researcher position in Fudan University during his intermittent stay in China. He worked on various projects related to equity in health financing and medication, health policy, health technology assessment. Since 2016, he has been employed by Excerpta Medica as a medical publication manager, to support international pharmaceutical companies in the development and execution of publication plans that integrate medical and Health Economics and Outcomes Research data and insights.

