

Ontwikkelingen van farmaco-economisch onderzoek vanuit historisch perspectief

L. Westerink^{ab*}, E. Dvortsin^b en M.J. Postma^{ac}

^a Afdeling Gezondheidswetenschappen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^b Asc Academics BV, Groningen.

^c Groningen Research Institute of Pharmacy en Faculteit Economics & Business, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: lotte.westerink@ascacademics.com.

Prof. Maarten J. Postma meldt subsidies en honoraria van diverse farmaceutische bedrijven, de EU en WHO.

E. Dvortsin meldt als eigenaar van Asc Academics honoraria van diverse farmaceutische bedrijven, de WHO en de Bill & Melinda Gates Foundation.

Citeer als: Westerink L, Dvortsin E, Postma MJ. Ontwikkelingen van farmaco-economisch onderzoek vanuit historisch perspectief.

Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1699.

Kernpunten

- Een overzicht van de historische, huidige en toekomstige ontwikkelingen in de farmaco-economie wordt gegeven, inclusief een breder perspectief op de kostenbeheersing in Nederland.
- Al meer dan 20 jaar maken overheden, inclusief Nederland, afwegingen over geneesmiddelveergoedingen waarbij een kosteneffectiviteitsanalyse een doorslaggevende rol kan spelen.
- Farmaco-economische analyses worden in toenemende mate gebruikt voor prijsonderhandelingen om tot een kosteneffectieve prijs voor Nederland te komen.
- In de toekomst zal de balans tussen kosten en baten van nieuwe gezondheidsinterventies een belangrijke rol spelen wegens sterke bevolkingsgroei, dubbele vergrijzing en een beperkte financiële ruimte.

Inleiding

Economische evaluaties in de gezondheidszorg worden in toenemende mate toegepast en blijven continu in ontwikkeling. Een economische evaluatie – in bredere zin een *health technology assessment* (HTA) – geeft inzicht in de gezondheidswinst van een medische interventie ten opzichte van de kosten van deze behandeling. In dit overzichtsartikel geven we een kort overzicht van de historische, huidige en toekomstige ontwikkelingen met

ABSTRACT

Developments in pharmaco-economic research from a historical perspective

BACKGROUND

Economic evaluations in healthcare are continuously being developed and increasingly applied. Health technology assessments provide insights into the health benefits of medical interventions compared to the treatment costs.

OBJECTIVE and DESIGN

This article gives an overview of historical, current and future developments in health economics, with a broader perspective on control of healthcare costs in the Netherlands.

RESULTS

At national level, pharmaco-economics play a major role when reimbursement is requested for a medical intervention. Pharmaco-economic outcomes are increasingly used for price negotiations to arrive at a cost-effective price for the Netherlands. New trends are introductions to the market with market access agreements, the inclusion of real world evidence and the exploration of realizing reimbursement of medicines at European level instead of per country.

CONCLUSION

Economic evaluations in healthcare provide insights into costs, savings and health effects of new treatments, and are performed in line with strict national and international requirements. The Dutch government applies these evaluations when deciding on the reimbursement of medical interventions. The aim of the government is to gain maximum health benefits for society within the total healthcare budget.

daarbij een breder perspectief van de kostenbeheersing in Nederland.

Historie farmaco-economie in Nederland

In de begin jaren negentig waren de Australische en Canadese overheden de eersten die economische evaluaties toepasten om beslissingen over nieuwe geneesmiddelen te nemen. Rond diezelfde tijd werd in Nederland de verdeling van schaarste in de gezondheids-

zorg beschreven door de commissie Keuzen in de zorg. De toename en ontwikkeling van medische technologie ging gepaard met een stijgende vraag, terwijl op hetzelfde moment sprake was van schaarste in beschikbare middelen (medisch personeel, organen voor transplantatie, financiële mogelijkheden) [1].

In 1997 werd het advies Waardebepaling voor geneesmiddelen als beleidsinstrument uitgebracht, waarbij de bepaling van de relatieve geneesmiddelwaarde volgens richtlijnen diende te geschieden en farmaco-economisch onderzoek valide en betrouwbaar moest worden uitgevoerd. Wanneer onderzoek uitwees dat een geneesmiddel op macroniveau tot minder kosten leidde in vergelijking met een niet-farmaceutische interventie, dan moest dit geneesmiddel in het verzekerde pakket worden opgenomen. Het budget voor geneesmiddelen mocht om deze reden toenemen, zodat het totale macrobudget in hogere mate kon afnemen [2].

In 1999 werden in Nederland voor het eerst richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek uitgebracht en vanaf 2006 werd de geüpdatete versie echt leidend voor alle vergoedingsaanvragen. Langzamerhand werd deze richtlijn niet alleen toegepast voor de beoordeling van geneesmiddelen, maar ook voor medische hulpmiddelen, diagnostische technologieën en andere typen zorg [3]. In 2016 heeft het Zorginstituut Nederland de Nederlandse richtlijn voor het laatst geüpdatet [3,4].

Bredere context geneesmiddelbudget in totale zorgbudget

De focus op de kostenontwikkeling van farmaceutische hulp is geen nieuw fenomeen in Nederland. In 1997 schreef de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg al dat de kosten van extramurale farmaceutische hulp in de voorafgaande vijftien jaar met 8,5% per jaar sneller was toegenomen dan de kosten van de gezondheidszorg als geheel. De totale gezondheidszorgkosten stegen destijds gemiddeld met 4,5% per jaar [2].

In 2016 betroffen de totale kosten van de gezondheidszorg afgerond € 96 miljard [5] en was het aandeel voor totale farmaceutische hulp 4,7% van de totale zorgkosten; afgerond € 4,6 miljard (inclusief BTW en dienstverlening apotheek, exclusief hulpmiddelen) [6]. Uit recente data van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project en het Zorginstituut blijkt dat de totale uitgaven aan farmaceutische zorg over tien jaar gemiddeld 0,2% zijn gestegen: in 2006 was het € 4,56 miljard, in 2012 € 4,58 miljard en in 2016 betrof het € 4,57 miljard [5,7]. Daarentegen namen de totale kosten van de zorg in tien jaar tijd 37,5% toe: van € 70,35 miljard in 2006 naar € 96,71 miljard in 2016 [5,8].

Een belangrijk aspect van de groei van het totale zorgbudget is de vergrijzing met daarbij een – verder en sneller – toenemende ziektelast. Ouderen hebben vaak meerdere aandoeningen met als gevolg een voorspelde

toename van het aantal mensen met multimorbiditeit; van 4,3 miljoen mensen in 2015 naar 5,5 miljoen mensen in 2040 [9]. Deze toename leidt ook tot een hogere gemiddelde geneesmiddel- en zorgconsumptie per (oudere) patiënt. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu voorspelde dat de totale zorguitgaven zullen verdubbelen tot € 174 miljard in 2040 [10].

Betaalbaarheid van geneesmiddelen

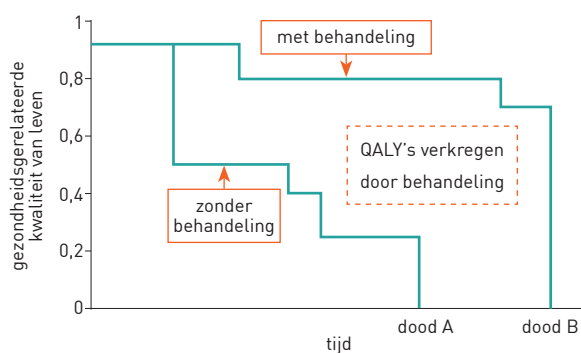
In een traditionele markteconomie is de consument zowel de koper als degene die betaalt. Om een voorbeeld te geven: wanneer iemand een fiets wil kopen, dan kiest hij welke fiets het wordt, betaalt deze en zal er vervolgens op fietsen. Eén enkele persoon maakt een afweging tussen de prijs van de fiets en zijn attributen. De gezondheidszorg is geen traditionele economische markt. De dokter beslist welk geneesmiddel wordt voorgeschreven, de patiënt gebruikt het geneesmiddel en de vergoeding loopt via de zorgverzekeraar of overheid [11].

Er zijn dus verschillende belanghebbenden met elk een eigen doel in de gezondheidszorg. De patiënt is ‘de consument’ die zijn eigen gezondheid wil maximaliseren maar daarentegen geen autoriteit heeft inzake de toegang tot receptgeneesmiddelen. De zorgverzekeraars en overheid zijn ‘degenen die betalen’ en willen de zorgkosten binnen een vooraf vastgesteld budget houden en tegelijk ook gezondheidsvoordelen verkrijgen voor hun patiënten [10]. Artsen zijn in dit geval ‘de kopers’ die het geneesmiddel voorschrijven en als doel hebben om de gezondheid van de patiënt te verbeteren terwijl ze ook hun eigen inkomsten verkrijgen door het bieden van zorg [10].

Vormen van regulatie van het geneesmiddelbudget in Nederland

De markt van de gezondheidszorg en het geneesmiddelengebruik is de afgelopen jaren steeds strenger gereguleerd. Toelatingen van nieuwe geneesmiddelen volgens de geldende richtlijnen is vereist en er zijn veel initiatieven op verschillende niveaus om het geneesmiddelbudget onder controle te houden. Een bekend voorbeeld is het preferentiebeleid waarbij het gebruik van generieke geneesmiddelen werd gestimuleerd. Dit leidde in sommige gevallen tot 85% verlaging van de geneesmiddelprijs in 18 tot 24 maanden na patentverloop [12]. In 2015 werd ruim 72% van de receptgeneesmiddelen generiek verstrekt door openbare apotheken, waarbij de substitutiegraad voor generieke verstrekking 97,1% was [13].

Een ander voorbeeld van regulatie is het stimuleren van artsen om in toenemende mate behandelrichtlijnen en het elektronisch voorschrijfsysteem te volgen [14,15]. In de afgelopen jaren – 2012 tot 2017 – werd in bestuurlijke akkoorden met huisartsen overeengekomen om structureel € 50 miljoen per jaar te besparen door geneesmiddelen doelmatig voor te schrijven. Werd deze doelstelling niet behaald, dan was afgesproken dat het resterende bedrag

Figuur 1 Berekening *quality adjusted life years*

QALY's: *quality adjusted life years*.

werd verdisconteerd in de geldende huisartstarieven. Werd de doelstelling wel behaald, dan werd de helft van het surplus benut om het huisartsenbudget te verhogen [15-17].

Om terug te komen op de verschillen tussen een traditionele markteconomie – iemand die een fiets kiest, koopt en wegfietst – en de markt van de gezondheidszorg: ‘de koper’ in de gezondheidszorg, ofwel de arts, heeft ook niet de volledige vrijheid om een geneesmiddel voor te schrijven hetgeen soms kan botsen met de wens om de gezondheid van de patiënt te optimaliseren [10].

Kosteneffectiviteit in theorie

In een economische evaluatie wordt de kosteneffectiviteit van een nieuwe behandeling ten opzichte van de huidige therapie geanalyseerd. Er wordt gekeken naar het verschil in kosten en het verschil in gezondheidsopbrengsten. Directe kosten van een behandeling zijn geneesmiddelenkosten én de ziektegerelateerde kosten. Ziektegerelateerde kosten zijn bijvoorbeeld kosten voor een ambulance, chirurgische interventie, ziekenhuisbehandeling of huisartsconsult. Gezondheidseffecten zijn bijvoorbeeld gewonnen levensjaren of gewonnen *quality adjusted life years* (QALY's), verbetering of genezing van ziekte en voorkomen van complicaties of sterfte.

Vaak levert de nieuwe behandeloptie meer gezondheidswinst op, maar kost deze behandeling ook meer geld. Om te bepalen of deze behandeling ‘kosteneffectief’ is, wordt gekeken naar de bijbehorende incrementele kosten en gezondheidseffecten [3]. Incrementeel betekent het verschil in kosten of effecten, tussen twee of meer behandelopties in een evaluatie [18]. Een economische evaluatie wordt dus berekend aan de hand van de Incrementele Kosten-Effectiviteits Ratio (IKER).

Gezondheidswinst

De QALY wordt gebruikt om de gezondheidswinst uit te drukken in een kosteneffectiviteitsanalyse. Figuur 1 geeft een illustratie van een QALY-berekening: de ernst

en duur van een ziekte wordt in de QALY geïntegreerd, waarbij waarde 1 als perfecte gezondheid geldt en waarde 0 inhoudt dat een persoon is overleden. Leeft iemand dus tien jaar in perfecte gezondheid (= waarde 1) dan rekenen we 10 QALY's. Heeft iemand tien jaar lang een ziekte waarbij de kwaliteit van leven wordt gehalveerd (= waarde 0,5), dan worden 5 QALY's gerekend.

Kosteneffectiviteitsratio

De kosteneffectiviteitsratio wordt als volgt berekend: $IKER = (K_B - K_A) / (E_B - E_A) = \Delta K / \Delta E$ waarbij:

K_B = kosten nieuw geneesmiddel, K_A = kosten bestaande behandeling, E_B = gezondheidseffecten nieuw geneesmiddel, E_A = gezondheidseffecten bestaande behandeling, ΔK = verschil in kosten en ΔE = verschil in gezondheidseffecten.

Vrijwel altijd wordt een economische evaluatie uitgevoerd in de vorm van een rekenkundig beslismodel met een serie van mogelijke gevolgen van een bepaalde behandeloptie. Elk gevolg heeft bepaalde kosten en gezondheidseffecten. Het model wordt vaak gemaakt in Microsoft Excel vanwege gebruiksgemak en transparantie.

Onzekerheid en scenario's

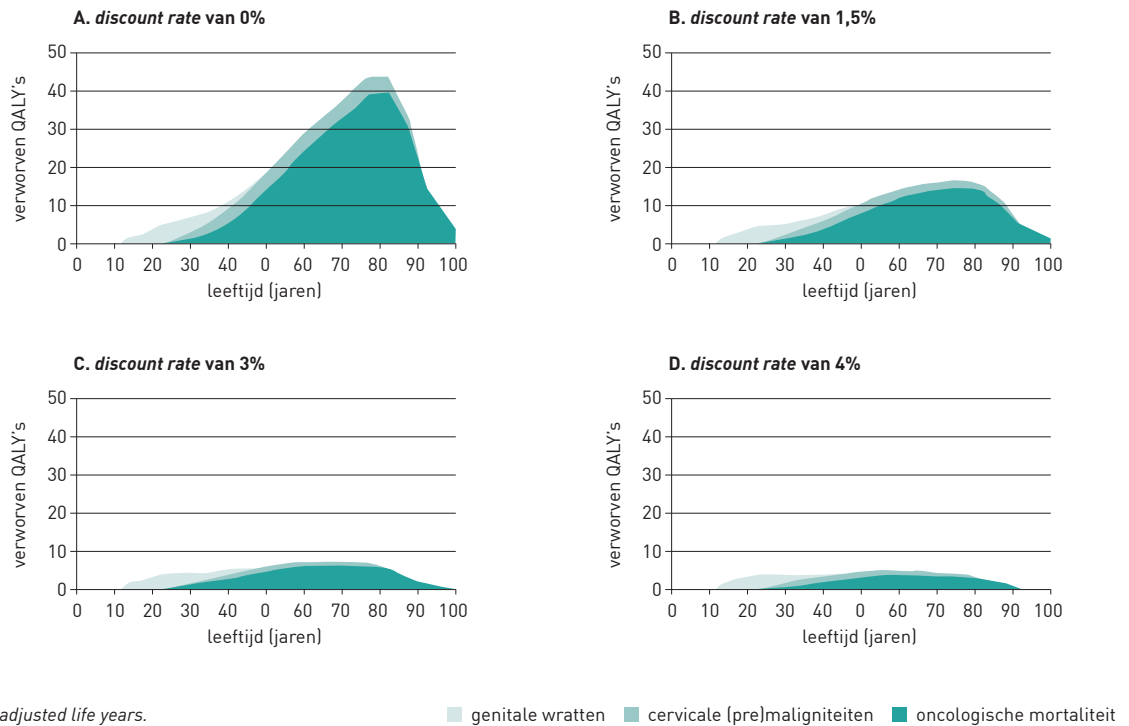
De resultaten van een economische evaluatie zijn omringd door onzekerheid en variëteit. Om elke parameter te kunnen inschatten, worden er sensitiviteitsanalyses uitgevoerd met een tweeledig doel. Enerzijds om de mate van onzekerheid rond de kosten te bepalen, de effecten en kosteneffectiviteitsratio. Anderzijds om onzekerheidsconsequenties te kwantificeren en bepalen hoe aanvullend onderzoek waardevol kan zijn om deze te reduceren [3]. De meest eenvoudige vorm van een sensitiviteitsanalyse is een univariate scenarioanalyse: schattingen voor elke parameter worden één voor één gevarieerd. Over het algemeen is de onzekerheid afhankelijk van de gecombineerde variatie in meerdere factoren tegelijkertijd. Een meer geavanceerde aanpak is daarom een multivariate scenarioanalyse, waarbij meer dan één parameter onzeker is en elke parameter kan variëren. De multivariate scenarioanalyse is realistischer, maar de mogelijkheid aan combinaties kan soms erg groot zijn [18].

Naast zojuist genoemde analyses zijn ook het perspectief van de evaluatie – maatschappelijk- of gezondheidszorg-perspectief – en het formuleren van de specifieke vraagstelling belangrijk [19].

Disconteren

In de gezondheidseconomie worden kosten en baten die vandaag worden behaald waardevoller geacht dan dezelfde kosten en baten in de toekomst. De methodiek voor het bepalen van deze waarde heet disconteren. Er zijn meerdere redenen om te disconteren, één daarvan is de onzekerheid of kosten wel worden gehaald en een andere reden is de menselijke aard om voorkeur te geven aan het ontvangen van baten op dit moment in plaats van

Figuur 2 Impact van disconteren op gewonnen QALY's door vaccinatie tegen baarmoederhalskanker



in de toekomst. De impact van disconteren kan groot zijn, zoals in het geval van het baarmoederhalskankervaccin. Dit vaccin wordt op 12-jarige leeftijd toegepast bij meisjes om baarmoederhalskanker te voorkomen, terwijl de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen gediagnosticeerd worden met baarmoederhalskanker rond het veertigste levensjaar ligt. Men spreekt van QALY-winst wanneer baarmoederhalskanker(sterfte) wordt voorkomen, echter klinkt dit voor veel mensen nog als toekomstmuziek op het moment van inenting.

In Nederland worden de gezondheidseffecten met 1,5% en de kosten (inclusief besparingen) met 4% gedisconteerd. Een interventie wordt dus meer gewaardeerd wanneer het op korte termijn effect heeft.

Figuur 2 geeft een duidelijk voorbeeld van de invloed van verschillende disconteerfactoren op de gezondheidswinsten. Wanneer de *discount rate* 0% is, wordt de meeste gezondheidswinst in de vorm van verworven QALY's waargenomen. Naarmate de *discount rate* hoger wordt, verlaagt het gezondheidseffect in de tijd [20].

Kosteneffectiviteit tegen elke prijs?

Het gezondheidszorgbudget kent grenzen. Daarom stelt het Zorginstituut zichzelf de vraag 'wat is het ons waard?'. Er worden keuzes gemaakt om tot een optimale verdeling te komen met als doel zo veel mogelijk gezondheidswinst voor de samenleving als geheel verkrijgen [21]. Hierbij

heeft het Zorginstituut een kader met referentiewaarden opgesteld die variëren met de ziektelast (tabel 1; [21]).

Vaak vallen preventieve behandelingen in de milde categorie, omdat de ziekte nog niet is opgetreden en daardoor niet als ernstig wordt ervaren. De betreffende populatie is vaak gezond en zit niet in de laatste levensfase, ondanks dat de infectieziekte soms heel ernstig kan zijn wanneer deze wel zou optreden (bijvoorbeeld meningitis). Bij nieuwe preventieve therapieën wordt maximaal € 20.000 per QALY aangehouden. De maximale meerkosten tot € 80.000 per QALY worden normaalgesproken toegekend aan ernstige ziekten zoals indicaties in de oncologie, in de laatste levensfase en

Tabel 1 Referentiewaarden Zorginstituut Nederland voor ziektelast en kosteneffectiviteit

Ziektelast (QALY)	Maximale meerkosten
Mild: 0,1 - 0,4	tot € 20.000 per QALY
Matig: 0,41 - 0,7	tot € 50.000 per QALY
Ernstig: 0,71 - 1,0	tot € 80.000 per QALY

QALY: quality adjusted life year.

bij een weesgeneesmiddelenstatus (geneesmiddel tegen zeldzame ziekten). In sommige gevallen, zoals bepaalde weesgeneesmiddelen en oncolytica, is in het verleden een hogere IKER dan € 80.000 per QALY geaccepteerd. De laatste jaren wordt echter steeds vaker de € 80.000-drempel als harde drempel beschouwd. Recente voorbeelden hiervan zijn de discussies over de vergoeding van Spinraza en Orkambi.

Toelating van geneesmiddelen extramuraal en intramuraal

De vergoedingsprocedure is in twee delen opgesplitst, namelijk intramuraal en extramuraal. Bij extramuraal is een vergoedingsaanvraag nodig voor opname op lijst 1A of 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Hiervoor moet een geneesmiddel een wettelijke procedure doorlopen die bestaat uit drie onderdelen: de officiële aanvraag, advisering door het Zorginstituut en besluitvorming door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport [22].

Bij intramuraal vindt automatische instroom in het verzekerde pakket na markttoelating plaats waarbij risicogericht pakketbeheer wordt toegepast. Geneesmiddelen met een verwachte budgettaire impact lager dan € 2,5 miljoen per jaar kunnen in aanmerking komen voor vrijstelling van een economische evaluatie [20]. Sinds 2015 worden intramurale geneesmiddelen met een hoog financieel risico in de pakketsluit geplaatst. Behandeling met dat geneesmiddel is op dat moment uitgesloten van het basispakket totdat procedures zijn doorlopen, zoals het initiëren van maatregelen voor gepast gebruik of ter verlaging van de kosten [23,24].

Wanneer is er sprake van *add on*-geneesmiddelen?

Binnen de intramurale zorg wordt het grootste deel van de geneesmiddelen gedeclareerd via diagnose-behandelcombinatie (DBC)-zorgproducten [25]. Een DBC-zorgproduct is het totale traject van diagnose tot de medisch-specialistische behandeling. De zorgaanbieder declareert geneesmiddelen daarbij als integraal onderdeel [26]. Behandelkosten met een geneesmiddel kunnen sterk variëren, hierdoor kan sprake zijn van een inhomogeniteit in een DBC-zorgproduct [23]. Deze kosten kunnen leiden tot financiële risico's voor zorgaanbieders of zorgverzekeraars en aanleiding geven tot risicoselectie aan de poort, doorverwijzing of onderbehandeling [27]. Om dit te voorkomen heeft de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) voor een aantal geneesmiddelen een aparte prestatie vastgesteld, een zogenaamde *add-on* [22,23].

Voor de vaststelling van een *add on*-geneesmiddel hanteert de NZa een aantal criteria:

- de geneesmiddelkosten bedragen gemiddeld > € 1000 per patiënt per jaar;
- het geneesmiddel heeft een handelsvergunning van de Nederlandse (CBG) of Europese (EMA) registratieautoriteit;

- het geneesmiddel is opgenomen in de G-Standaard van Z-Index [24].

Huidige ontwikkelingen en toekomstmuziek

Farmaco-economie en economische evaluaties spelen vooral op nationaal niveau een grote rol, op het moment dat toelating van een geneesmiddel tot de markt wordt aangevraagd. Recent komt internationaal gezien het Europese HTA netwerk – EUnetHTA – op gang. EUnetHTA heeft als doel om op Europees niveau de geneesmiddelenvergoeding te realiseren in plaats van een vergoedingsaanvraag per Europees land. Het lijkt echter nog jaren te duren voordat dit werkelijkheid wordt.

Op nationaal niveau worden de beoordelingen van de economische evaluaties door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport steeds vaker ingezet voor prijsonderhandelingen om te komen tot een voor Nederland 'kosteneffectieve' prijs. Nadat vergoedingsaanvragen op nationaal niveau zijn uitgevoerd, ziet men op regionaal niveau meer focus op grotere speelruimte voor de zorgverzekeraar. Gevolgen zijn dat ziekenhuizen neigen naar meer samenwerking met zorgverzekeraars. Daarnaast komen er meer leidende richtlijnen en formulieren waarbij economische evaluaties geen rol spelen maar juist besparingen, budgetten en doelmatig voorschrijven als uitgangspunten worden gebruikt.

De introductie van geneesmiddelen vindt steeds vaker plaats op basis van op uitkomsten gebaseerde *market access agreements* zoals conditionele vergoeding en herbeoordeling na een aantal jaren op basis van nieuwe gegevens of de afspraak *pay for performance*. Vaak worden ook strenge start- en stopcriteria opgesteld voor de behandeling die artsen moeten documenteren [10]. In geval van financiële *market access agreements* wordt een maximumbudget per jaar voor de behandeling van alle betreffende patiënten afgesproken of worden prijs-volumeafspraken gemaakt. Hierbij geldt een lagere prijs wanneer het volume groter wordt dan in eerste instantie was vastgesteld [10]. Ook prijsdifferentiatie per indicatie of op basis van ernst van de ziekte kan een vorm van een zogenaamd *managed entry agreement* zijn.

Methodologische ontwikkelingen

Gewenste methodologische ontwikkelingen voor economische modellen zijn op dit moment bijvoorbeeld het includeren van *real world data*-studies: prospectieve observationele en databasestudies die de vertaling van de werkzaamheid, veiligheid, therapietrouw en het gebruik van verschillende populaties in klinische studies naar de praktijk kunnen maken op het moment dat het geneesmiddel op de markt komt [28]. In de toekomst zouden daarom dynamische kosteneffectiviteitsmodellen gewenst zijn wanneer herbeoordeling van het toegelaten geneesmiddel binnen een aantal jaar gepland staat. Een andere gewenste ontwikkeling is het includeren van substitutie van geneesmiddelen in patent naar generieke

geneesmiddelen en biosimilars. In economische modellen wordt nu berekend dat een geneesmiddel bijvoorbeeld levenslang wordt gebruikt met het prijsniveau van de geneesmiddelen in patent. Doorgaans verloopt na een periode van ongeveer tien jaar het patent, waarna voor Nederlandse maatstaven de prijs voor generieke geneesmiddelen in korte tijd wordt gereduceerd naar soms 15% van de oorspronkelijke prijs [11].

Conclusie

Kortom, wat is de waarde van medische interventies in de vorm van onder andere geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en technologieën? Hoe kan men patiëntenzorg leveren van hoge kwaliteit, met inachtneming van de grenzen van het gezondheidszorgbudget en waarbij oog is voor de behandeling die het meeste waar voor het

geld geeft voor de patiënt én de samenleving?

Economische evaluaties in de gezondheidszorg analyseren de kosteneffectiviteit van behandelingen en worden in toenemende mate toegepast met steeds strengere nationale en internationale eisen. De uitkomsten van economische evaluaties geven inzicht in de verhouding tussen de kosten, besparingen en effecten van nieuwe behandelingen ten opzichte van huidige behandelingen. De overheid gebruikt deze resultaten bij de besluitvorming over opname van geneesmiddelen en andere medische interventies in het basispakket, waarbij wordt gestreefd naar een optimale verdeling zodat zo veel mogelijk gezondheidswinst voor de samenleving als geheel wordt verkregen. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.

