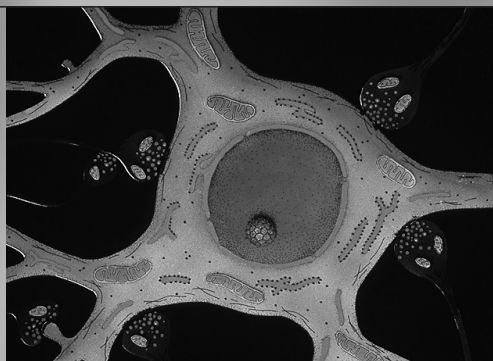


Supplement bij Neuron 2007; Vol 12 (Nr 2)



# Farmaco-economie en antipsychotica

Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A,  
Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B,  
Mallet L, Detraux J.

## INHOUDSTAFEL

1.	Inleiding	3
2.	Farmaco-economie: definitie	3
3.	Economische levensloop van een geneesmiddel	3
4.	Types van economische studies	3
4.1.	Kosten-minimaliseringsanalyse ( <i>cost-minimization analysis/étude de minimisation des coûts</i> )	5
4.2.	Kosten-consequentieanalyse ( <i>cost-consequence analysis/étude coûts-conséquences</i> )	5
4.3.	Kosten-effectiviteitsanalyse ( <i>cost-effectiveness analysis</i> )	5
4.4.	Kosten-batenanalyse ( <i>cost-benefit analysis/étude coût-bénéfice ou coût-avantage</i> )	5
4.5.	Kosten-utiliteitsanalyse ( <i>cost-utility analysis</i> )	6
4.5.1.	Methoden om voorkeuren aan het licht te brengen	6
4.5.1.1.	Visuele analoge schaal ( <i>visual analog scale/échelle visuelle analogique</i> )	6
4.5.1.2.	Standaardgokmethode ( <i>standard gamble/méthode du "jeux de hasard standardisé"</i> )	6
4.5.1.3.	Onderhandelen over de tijd ( <i>time-trade-off/le marchandage temps</i> )	6
4.5.1.4.	Generieke gezondheidsprofielen	6
5.	Technieken van modelvorming bij schizofrenie	8
6.	Concept QALY	8
6.1.	Definitie	8
6.2.	Moelijkheden	8
6.3.	HYE ( <i>Healthy Years Equivalents</i> ) en DALY ( <i>Disability Adjusted Life Years</i> )	9
7.	Kosten	9
7.1.	Directe kosten	9
7.2.	Indirecte kosten	9
7.3.	Ontastbare kosten	9
8.	Kosten van schizofrenie	9
8.1.	Algemeen	9
8.2.	Angelsaksische landen	9
8.2.1.	Verenigde Staten	9
8.2.2.	Verenigd Koninkrijk	9
8.2.3.	Australië	9
8.3.	Europa	9
8.4.	België	10
8.5.	Kosten van schizofrenie en de GAF	10
9.	Kosten van antipsychotica	10
9.1.	Farmaco-economische implicaties van de bijwerkingen	10
9.2.	Farmaco-economische implicaties van toxicomanie	10
9.3.	Farmaco-economische studies met antipsychotica	12
9.3.1.	Internationale studies	12
9.3.2.	Belgische studies	15
10.	Controle van de sterkte van de economische studies	16
10.1.	Beschrijvende elementen van de aandoening en de behandeling in termen van volksgezondheid en gezondheidsuitgaven	16
10.2.	Keuze van het vergelijkingsproduct	16
10.3.	Gekozen perspectief	16
10.4.	Type analyse	16
10.5.	Methodologie van farmaco-economische studies	17
10.6.	Panels van experts	17
10.7.	Verschillende soorten kosten die in rekening worden gebracht	17
10.8.	Incrementele (differentiële) analyse	17
10.9.	Tijdsvoorkeur	17
10.10.	Sensitiviteitsanalyse	17
10.11.	Actualisering van de kosten en de gunstige effecten	17
10.12.	Storende factoren	18
10.13.	Wetenschap of marketing	18
11.	Economische impact van de klinische farmacie: mogelijkheden in België	18
12.	Referentieterugbetaling en controle van het voorschrift in België	18
12.1.	Kritieken	19
12.1.1.	Het absurde van het classificatiesysteem	19
12.1.2.	Generieken: gelijk aan het origineel of niet?	19
12.1.3.	Schizofrenie, therapietrouw en generieken	20
12.1.4.	Bio-equivalentie van generieken bij schizofrenie	20
13.	Forfaitarisering van de farmaceutische specialiteiten in de ziekenhuizen	20
14.	Conclusie	21

## 1. Inleiding

De farmaco-economie is een essentieel onderzoeksdomein geworden in de gezondheidszorg en vormt een noodzakelijk instrument voor de farmaceutische industrie, de overheid en de medische wereld (1). Bij de interpretatie van de gegevens moet steeds rekening worden gehouden met de individuele specificiteit van het land in kwestie, zonder te vergeten dat de literatuur grotendeels beperkt is tot het Angelsaksische economische systeem.

De farmaco-economie is een essentieel onderzoeksdomein geworden in de gezondheidszorg.

Schizofrenie is een groot probleem voor de volksgezondheid gezien haar prevalentie (ongeveer 1% van de wereldbevolking krijgt ooit te maken met schizofrenie) (2-7), maar ook gezien haar morbiditeit en significante medisch-economische belasting (directe en indirecte kosten) (2-5). Schizofrenie is een van de duurste psychische aandoeningen. De kosten verbonden aan de behandeling ervan zijn enorm: ongeveer 33 miljard dollar in de Verenigde Staten in 1993, hetgeen 2,5% van het totale budget voor de gezondheidszorg in dat land representeert. Ongeveer de helft van de uitgaven gaat naar ziekenhuisopnames (4). Ook in België betekent schizofrenie een zware economische belasting voor de maatschappij. Verschillende studies die in België werden uitgevoerd, ramen de kosten voor schizofrenie op ongeveer 2% van de totale uitgaven van de gezondheidszorg (8).

Schizofrenie veroorzaakt directe kosten: ziekenhuisopnames, artsbezoeken, thuiszorg, geneesmiddelen, laboratoriumonderzoeken en verblijven in een instelling, kosten die worden gedragen door de sociale zekerheid. De indirecte kosten hebben betrekking op de steun die door de familie wordt geboden, en vormen de hoofdbrok van de totale behandelingskosten. Er bestaan daarnaast ook onmeetbare psychologische en emotionele kosten die worden gedragen door de patiënten, de verzorgers en hun familie (= ontastbare kosten) (9). Verder zijn er de kosten die voortvloeien uit niet-productiviteit en de kosten voor een vervangingsinkomen (meer kindergeld, RVA).

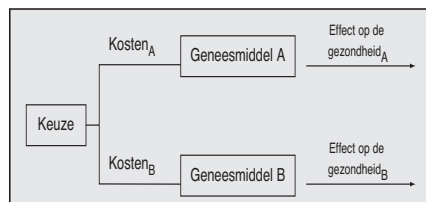
De laatste jaren zijn de nieuwe antipsychotica de eerstelijnsbehandeling geworden in de dagelijkse kliniek. Deze zijn echter veel duurder dan de klassieke antipsychotica (10, 11). Er wordt evenwel verondersteld dat de nieuwe antipsychotica de kosten voor de gezondheidszorg significant verlagen omdat ze het aantal dure interventies zoals langdurige en frequente ziekenhuisopnames verminderen. In dat opzicht moeten we bij de bespreking van de gepubliceerde farmaco-economische studies rekening houden met de kosten van de geneesmiddelen zelf, de soliditeit van de economische studies, het systeem van referentierugbetaling en het concept van klinische farmacie in België.

Naast de directe en indirecte kosten die samenhangen met schizofrenie, vormen ook andere financiële factoren zoals uitkeringen en de uitgaven door de familie een zware belasting. Bij de vergelijking van klassieke en atypische neuroleptica moet met al die factoren rekening worden gehouden.

## 2. Farmaco-economie: definitie

De **gezondheidseconomie** tracht via een economische evaluatie de resultaten van diverse therapeutische procedures in functie van hun kosten met elkaar te vergelijken.

De **farmaco-economie**, een onderdeel van de gezondheidseconomie, houdt zich meer specifiek bezig met een vergelijkende analyse van medicamenteuze therapeutische interventies en, bij uitbreiding, volgens sommigen ook van niet-medicamenteuze therapeutische interventies. Het farmaco-economisch onderzoek houdt zowel rekening met de gunstige als schadelijke effecten op de gezondheid, alsook met de sociale en economische kosten en voordelen van een bepaald product binnen het gezondheidszorgstelsel waar het wordt of zal worden gebruikt (volgens 12-14). Kortom, een farmaco-economische evaluatie is een **vergelijkende** analyse van minstens twee geneesmiddelen op basis van hun kosten en hun effecten op de gezondheid (15).



De keuze van het vergelijkingsproduct (geneesmiddel B) is een essentiële stap bij de farmaco-economische evaluatie. Het moet gaan om een gebruikelijk of standaardgeneesmiddel en om het goedkoopste geneesmiddel per gezondheidseenheid, d.w.z. het efficiëntste geneesmiddel (*efficiency/efficiëntie*)\*. Als een minder efficiënt vergelijkingsproduct wordt gekozen, kan de onderzochte behandeling efficiënter lijken dan ze in werkelijkheid is zonder een voorbarig oordeel daarover te vellen.

Economische analyses moeten worden gebaseerd op gegevens van wetenschappelijk correct uitgevoerde klinische studies: de klinische doeltreffendheid (*effectiveness*) is te verkiezen boven de experimentele doeltreffendheid (*efficacy*) (15).

Tot besluit, een farmaco-economische studie identificeert, meet en vergelijkt de kosten, de risico's en de voordelen van programma's, diensten of behandelingen, en bepaalt

\* **Efficiëntie (*efficiency/efficiency*):** de reële doeltreffendheid rekening houdend met de kosten. Een geneesmiddel is efficiënter dan een ander als er dezelfde therapeutische effecten mee worden behaald, maar met minder kosten.

**Reële of klinische doeltreffendheid of effectiviteit (*effectiveness/efficacité réelle*):** het effect van het geneesmiddel op de gezondheid in de courante praktijk.

**Experimentele doeltreffendheid of werkzaamheid (*efficacy/efficacité expérimentale*):** het effect van het geneesmiddel op de gezondheid, verkregen binnen experimentele studies of gecontroleerde behandelingssituaties.

welk alternatief het beste voordeel biedt voor de gezondheid, rekening houdend met de gedane investering (16). Terwijl de 'kosten' gemakkelijk te definiëren zijn en over het algemeen in geldwaarden worden uitgedrukt, kan de aard van de gevolgen grondig verschillen (17).

De farmaco-economie houdt zich bezig met een vergelijkende analyse van de efficiëntie van verschillende therapeutische middelen.

## 3. Economische levensloop van een geneesmiddel

Het is interessant voor de farmaceutische industrie om een economische evaluatie uit te voeren op verschillende tijdstippen in de levensloop van een geneesmiddel. Die levensloop bestaat uit verschillende etappen waaronder de klassieke vier fasen (fase 1 - fase 4). **Tabel 1** toont voor elke etappe de rol die een economische evaluatie kan spelen.

In België beslist het ministerie voor Volksgezondheid of geneesmiddelen al dan niet worden terugbetaald, op grond van hun maatschappelijk belang, farmacotherapeutische criteria en prijscriteria. De prijs vormt dus een van de criteria binnen het terugbetalingssysteem. Deze prijs wordt bepaald door de minister voor Economische Zaken op advies van de Technische Raad voor Farmaceutische Specialiteiten (TRFS) die zich daarbij baseert op de prijs van vergelijkbare geneesmiddelen in België en de Europese Unie (18). Over de toegang tot terugbetaling beslist de TRFS, die de rentabiliteit ervan evalueert voor het Riziv.

## 4. Types van economische studies

Er bestaan verschillende types van economische evaluatie (6,15,19-21) (**Tabel 2**). Elke methode stopt op specifieke hypothesen en beantwoordt aan specifieke behoeften, maar ze hebben allemaal hetzelfde doel: binnen een aantal interventies deze zoeken die het voordeligst is voor het

terugbetalingssysteem (openbaar of privé) en/of de patiënt (volgens 13).

Als de klinische doeltreffendheid van de verschillende opties als gelijkwaardig wordt beschouwd, hoeft enkel een

**kosten-minimaliseringsanalyse** te worden uitgevoerd.

Als de verwachte effecten van de opties verschillen en als de kosten aan één enkel type effect kan worden gelinkt, kan een **kosten-effectiviteitsanalyse** worden uitge-

voerd, waarbij de resultaten worden uitgedrukt in kosten per eenheid van effect of in effect per eenheid van kosten.

Vaak bestaan er meerdere verschillende effecten voor elke optie, en kan geprobeerd worden om een methode te

Tabel 1: De etappen in de levensloop van een geneesmiddel en farmaco-economische evaluatie (volgens 13).

De etappen in de levensloop van een geneesmiddel	Beschrijving	Doel van de farmaco-economische evaluatie
<b>Eerste etappe: uitwerking van het onderzoeksproject</b>	Bepaling van de kenmerken van het geneesmiddel dat moet worden ontwikkeld in functie van de behoeften van de bevolking, gevolgd door de fase van onderzoek en ontwikkeling.	Bepaling van de rentabiliteit van het product Het product moet aan drie basiscriteria voldoen: het gewenste effect bereiken, met aanvaardbare ontwikkelings- en productiekosten.
<b>Tweede etappe: periode van experimenteel onderzoek bij dieren en daarna bij de mens</b>	Experimenteel onderzoek bij dieren, eventueel bij de mens.	Bepaling van de potentiële rentabiliteit.
<b>Derde etappe: FASE 1</b>	Het toxiciteitsprofiel van het geneesmiddel bij de mens bepalen.	Studies van de kosten van de aandoening om over de toekomst van het geneesmiddel te beslissen.
<b>Vierde etappe: FASE 2/3</b>	In fase II toediening aan een klein aantal patiënten om de doeltreffendheid van het geneesmiddel aan te tonen en de optimale dosering te bepalen. In fase III toediening aan een groot aantal patiënten in de dosering die in fase II werd bepaald, om de vroegere hypothesen te bevestigen en bijwerkingen op te sporen.	In experimentele klinische studies: - kosten van de aandoening; - raming van de levenskwaliteit; - verzameling van economische gegevens; - raming van de verkoopprijs.
<b>Vijfde etappe: FASE 4 of de zogenaamde 'postmarketing'-fase</b>	Studies om de indicaties te bepalen. Naturalistische studies.	In een context van dagelijkse realiteit: - zich van de concurrentie onderscheiden; - de terugbetaling en het prioritaire statuut van het geneesmiddel verdedigen; - de omnipracticus bereiken.
<b>Zesde etappe: overgang naar een statuut van vrije verkoop</b>	Overgang indien haalbaar. Komst van generieke kopieën.	Een commerciële strategie uitstippelen.

Tabel 2: Types van economische studies.

Type economische analyse	Definitie	Procedures	Uitdrukking van het resultaat van de studie
<b>Kosten-minimaliseringsanalyse</b> ( <i>cost-minimization analysis</i> )	Dient om een antwoord te geven op de vraag <b>"Wat is de goedkoopste strategie?"</b>	Strategieën die <b>enkel qua kostprijs van elkaar verschillen</b> , worden met elkaar vergeleken	Kosten (A) versus Kosten (B)
<b>Kosten-consequentieanalyse</b> ( <i>cost-consequence analysis</i> )	Een inventaris opmaken van <b>alle kosten en alle mogelijke positieve en negatieve gevolgen</b> van een actie	Verzameling en klassering volgens twee aspecten van een actie: <b>alle betrokken kosten + alle</b> , al dan niet economische, <b>gevolgen</b>	Kosten (A) en Gevolgen (A) vs. Kosten (B) en Gevolgen (B)
<b>Kosten-effectiviteitsanalyse</b> ( <i>cost-effectiveness analysis</i> )	Dient om de kosten van een actie <b>te relateren aan één enkel type effect uitgedrukt in materiële eenheden</b> (gespaarde levensjaren, aantal vermeden gevallen enz.)	Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio  Incrementele kosten-effectiviteitsratio	$\frac{\text{Kosten (A)}}{\text{Effectiviteit (A)}}$ vs $\frac{\text{Kosten (B)}}{\text{Effectiviteit (B)}}$  $\frac{\text{Kosten (A)} - \text{Kosten (C)}}{\text{Effectiviteit (A)} - \text{Effectiviteit (C)}}$ vs $\frac{\text{Kosten (B)} - \text{Kosten (C)}}{\text{Effectiviteit (B)} - \text{Effectiviteit (C)}}$
<b>Kosten-batenanalyse</b> ( <i>cost-benefit analysis</i> )	Dient om de <b>kosten van een actie te relateren aan meerdere effecten uitgedrukt in geldelijke eenheden</b>	De absolute kosten-batenaggregatie  De relatieve kosten-batenaggregatie	Voordelen (A) – Kosten (A) versus Voordelen (B) – Kosten (B)  $\frac{\text{Voordelen (A)}}{\text{Kosten (A)}}$ vs $\frac{\text{Voordelen (B)}}{\text{Kosten (B)}}$
<b>Kosten-tiliteitsanalyse</b> ( <i>cost-utility analysis</i> )	Dient om de <b>kosten van een actie te relateren aan de gevolgen ervan uitgedrukt in kwalitatieve variabelen</b>	Noodzaak tot formalisering van de expressie van de voorkeuren van de patiënten	$\frac{\text{Kosten (A)} - \text{Kosten (C)}}{\text{QALY (A)} - \text{QALY (C)}}$ versus $\frac{\text{Kosten (B)} - \text{Kosten (C)}}{\text{QALY (B)} - \text{QALY (C)}}$

vinden die meerdere verschillende effecten bundelt in één enkele meting, bijvoorbeeld een financieel equivalent, op basis waarvan de differentiële kosten van het programma rechtstreeks kunnen worden vergeleken met zijn differentiële gevolgen. Dat wordt **kosten-batenanalyse** genoemd. Een geldelijke evaluatie van de gunstige effecten zoals bij een kosten-batenanalyse is aanvechtbaar en de voorkeur kan worden gegeven aan een evaluatie die rekening houdt met de voorkeuren van de individuen of van de maatschappij in verhouding tot een geheel van gezondheidsresultaten. Dit is weggelegd voor een **kosten-utiliteitsanalyse**, die in het bijzonder rekening houdt met metingen van de levenskwaliteit (15, 17).

Elke methode heeft haar eigen toepassingsveld en beperkingen.

#### 4.1. Kosten-minimaliseringsanalyse (*cost-minimization analysis/étude de minimisation des coûts*)

Met een dergelijke analyse kan enkel een antwoord worden gegeven op de vraag welke van de vergeleken strategieën de goedkoopste is. Een **kosten-minimaliseringsanalyse** wordt toegepast als de **vergeleken strategieën enkel verschillen qua kostprijs** die ze teweegbrengen (15, 19, 21-24). Als twee strategieën even goed werken en dezelfde gevolgen hebben, maar verschillen qua kostprijs, dan wordt de goedkoopste strategie gevolgd (15, 24-25). Sommigen houden geen rekening met kosten-minimaliseringsanalyses omdat ze van mening zijn dat de uitgangshypothese (zelfde doeltreffendheid, zelfde utiliteit enz.) in de realiteit nooit worden bewaarheid (25).

#### 4.2. Kosten-consequentieanalyse (*cost-consequence analysis/étude coûts-conséquences*)

**Kosten-consequentieanalyses maken een inventaris op van alle kosten** die door een actie worden teweeggebracht, en **van alle positieve en negatieve gevolgen** die de actie met zich kan brengen (25, 26). Als die studies de middelen en de resultaten niet via een expliciet criterium met elkaar in verband brengen, worden ze niet beschouwd als echte economische evaluaties aangezien ze kwalitatieve en kwantitatieve elementen vermengen. Een dergelijke analyse helpt om een beslissing te nemen, maar laat, in vergelijking met de andere analyses, aan de beslissingsnemer een nog bredere vrijheidsmarge toe. In essentie wordt er gezocht naar relevante informatie over een bepaald onderwerp die nuttig is om tot een beslissing te kunnen komen, die dan vervolgens wordt verzameld en geklasseerd met betrekking tot twee aspecten van een actie: enerzijds alle kosten die de actie met zich brengt, ongeacht de aard van de kosten en de meetmethode, en

anderzijds alle al dan niet economische gevolgen die de actie met zich brengt (uitgezonderd de kosten die worden gemaakt om een dubbele implicatie ervan te vermijden) (19, 25).

#### 4.3. Kosten-effectiviteitsanalyse (*cost-effectiveness analysis*)

**Kosten-effectiviteitsanalyses** dienen om **de kosten van een actie te relateren aan één enkel type effect** uitgedrukt in **materiële eenheden** (geredde levensjaren, aantal vermeden gevallen enz.) (15, 20, 23). Ze maken gebruik van een aggregatieprocedure waarvan de nomenclatuur bestaat uit een niet-financieel criterium (criterium van doeltreffendheid) en criteria waarvan de eenheden in hoeveelheid geld (kosten) worden uitgedrukt. De financiële criteria worden gebundeld in één enkel financieel criterium. Een kosten-effectiviteitsanalyse vergelijkt steeds twee concurrentiële strategieën (A en B) (19, 24) met een vergelijkingsstrategie (C) (= oud referentieproduct dat als doeltreffend wordt beschouwd) (15).

We beschikken over twee procedures om ons te helpen tot een besluit te komen: *de gemiddelde kosten-effectiviteitsratio* en *de incrementele kosten-effectiviteitsratio*.

Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio			
$\frac{\text{Kosten (A)}}{\text{Effectiviteit (A)}}$	versus	$\frac{\text{Kosten (B)}}{\text{Effectiviteit (B)}}$	
Incrementele kosten-effectiviteitsratio			
$\frac{\text{Kosten (A)} - \text{Kosten (C)}}{\text{Effectiviteit (A)} - \text{Effectiviteit (C)}}$	vs	$\frac{\text{Kosten (B)} - \text{Kosten (C)}}{\text{Effectiviteit (B)} - \text{Effectiviteit (C)}}$	

**Het resultaat van een incrementele kosten-effectiviteitsanalyse kan volledig tegengesteld zijn aan het resultaat dat bekomen wordt met een procedure die gebruik maakt van de gemiddelde kosten-effectiviteitsratio. Het is dus belangrijk te vermelden dat de resultaten van verschillende studies, die dezelfde interventies of producten vergelijken, kunnen verschillen naargelang de vergelijking die wordt gebruikt bij de kosten-effectiviteitsanalyse (15, 19).**

Beschouw eens het volgende voorbeeld:

- behandeling A heeft een financiële kostprijs van 200 en een therapeutische doeltreffendheid van 16;
- behandeling B heeft een financiële kostprijs van 300 en een therapeutische doeltreffendheid van 25;
- de referentiebehandeling C heeft een financiële kostprijs van 100 en een therapeutische doeltreffendheid van 10.

Vergelijking van twee behandelingen A en B levert de volgende resultaten op.

Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio (A) = 12,5 (200/16)  
**(A beter dan B)**  
 Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio (B) = 16,7 (300/25)  
 Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio (C) = 10 (100/10)

Incrementele kosten-effectiviteitsratio (A) = 16,7 (200-100/16-10)  
 Incrementele kosten-effectiviteitsratio (B) = 13,3 (300-100/25-10) **(B beter dan A)**  
 Incrementele kosten-effectiviteitsratio (C) = 10 (100/10)

**Naargelang de gekozen formule is A beter dan B of B beter dan A.**

#### 4.4. Kosten-batenanalyse (*cost-benefit analysis/étude coût-bénéfice ou coût-avantage*)

**Kosten-batenanalyses** dienen om de kosten van een **actie te relateren aan meerdere verschillende effecten** uitgedrukt in **geldelijke eenheden**. Ze werken met een nomenclatuur die alle criteria vertaalt in geldelijke termen (15, 19-21, 23, 24, 27). Een kosten-batenanalyse onderscheidt zich dus van een kosten-effectiviteitsanalyse doordat alle kosten en alle gevolgen van de geëvalueerde strategie worden uitgedrukt in geldelijke termen (15, 25). Een financiële valorisatie van de gezondheidsresultaten stelt echter heel wat problemen, vooral als het gaat om niet-verhandelbare effecten (24, 25).

De volgende stap bestaat erin te beslissen welke strategie de voorkeur wordt gegeven. Hierbij heeft men de keuze tussen twee zogenaamde aggregatieprocedures (15):

- absolute kosten-batenaggregatie

De **absolute kosten-batenaggregatie** bestaat erin dat de voorkeur wordt gegeven aan die behandeling die het meest doeltreffend is, deze die het hoogste verschil geeft tussen baten en kosten.

$\text{Baten (A)} - \text{Kosten (A)}$	versus	$\text{Baten (B)} - \text{Kosten (B)}$
--	--------	--

- relatieve kosten-batenaggregatie

De **relatieve kosten-batenaggregatie** bestaat erin dat de voorkeur wordt gegeven aan de behandeling die de beste kosten-batenverhouding geeft.

$\frac{\text{Baten (A)}}{\text{Kosten (A)}}$	versus	$\frac{\text{Baten (B)}}{\text{Kosten (B)}}$
--	--------	--

**Zelfs onder rigoureuze condities, kunnen deze methoden uitmonden in tegengestelde resultaten die de observator met verstomming doen slaan** (15). In de gezondheidseconomie, meer dan elders, zijn het in feite zelden de brutoresultaten die interessant zijn, maar eerder



de discussies op zich omtrent de bekomen resultaten, vertrekkende van de gestelde werkhypothese. Elke conclusie kan inderdaad in twijfel worden getrokken door een andere methode toe te passen die gefundeerd is op andere hypothesen.

## 4.5. Kosten-utiliteitsanalyse (cost-utility analysis)

Een **kosten-utiliteitsanalyse relateert de kosten van een medische actie aan de gevolgen ervan** uitgedrukt in **kwalitatieve variabelen**. Dergelijke analyses maken gebruik van een nomenclatuur die meer dan een niet-financieel criterium omvat. Dat is bijvoorbeeld het geval wanneer niet enkel het criterium aantal geredde levensjaren, maar ook de levenskwaliteit van die gewonnen jaren (bijvoorbeeld QALY) in aanmerking wordt genomen. Een kosten-utiliteitsanalyse is dus een speciale vorm van kosten-effectiviteitsanalyse door bij de meting van de doeltreffendheid componenten van de levenskwaliteit mee te tellen (15, 19, 23): naast het extra aantal levensjaren dat door een behandeling wordt geboden, neemt een kosten-utiliteitsanalyse vaak de kwaliteit of de "utiliteit" van dat leven in aanmerking. De utiliteit drukt de voorkeur van het individu voor verschillende gezondheidstoestanden uit (20). Een utiliteit van 0,80 wil zeggen dat behandeling A, bijvoorbeeld door haar bijwerkingen, een levenskwaliteit biedt die 20% lager is dan die van een normaal leven, terwijl een utiliteit van 0,90 betekent dat behandeling B de levenskwaliteit met slechts 10% vermindert. Een kosten-utiliteitsanalyse wordt vooral toegepast als de impact op de overleving en/of de levenskwaliteit belangrijke criteria zijn om de effecten van gezondheidsstrategieën te evalueren. Daarom is het noodzakelijk om deze twee criteria te bundelen in één. De medische baten worden beoordeeld op basis van het aantal gewonnen jaren gecorrigeerd op basis van de levenskwaliteit tijdens die jaren. Met die functie kan bijvoorbeeld de utiliteit worden berekend van 10 jaar leven met een beperkte beweeglijkheid of van 5 jaar leven met een gemiddelde beweeglijkheid (28).

Kosten (A) – Kosten (C)	Kosten (B) – Kosten (C)
versus	
QALY (A) – QALY (C)	QALY (B) – QALY (C)

Bij het opstellen van de utiliteitsfunctie stuiten we wederom op dezelfde problemen als deze bij de kosten-effectiviteits-aggregatie, waarbij de effectiviteitsniveaus dan enkel worden vervangen door de utiliteitsniveaus. Het heeft geen zin om de theoretische moeilijkheden van een dergelijke aanpak te onderstrepen (24) (zie verder).

Voor een dergelijke analyse moet de voorkeur van de patiënten bekend zijn. Met methoden die gezondheidsecoromen hebben ontwikkeld, kunnen die voorkeuren aan het licht worden gebracht (15, 25).

### 4.5.1. Methoden om voorkeuren aan het licht te brengen (15, 17, 25)

Er zijn meerdere manieren om de waarde of 'wenselijkheid' van een gezondheidstoestand (utiliteit ervan) te schatten.

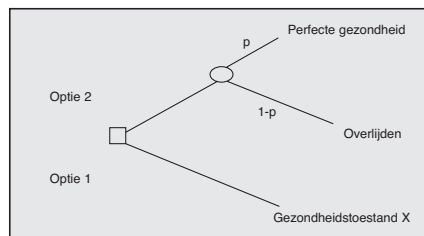
#### 4.5.1.1. Visuele analoge schaal (visual analog scale/échelle visuelle analogique)

De proefpersoon wordt gevraagd om de gezondheidstoestanden op een schaal te situeren, rekening houdend met de intervallen tussen de posities naargelang de spreiding van de voorkeuren. De schaal kan numeriek, categorisch, analoog .... zijn. Bij een visuele analoge schaal, de eenvoudigste methode, wordt de patiënt gevraagd om zijn gezondheidstoestand te schatten op een graduele lineaire schaal. Het individu moet een numerieke waarde geven tussen 0 (overlijden) en 1 (perfecte gezondheid).



#### 4.5.1.2. Standaardgokmethode (standard gamble/méthode du "jeux de hasard standardisé")

Die methode bestaat erin om een proefpersoon te vragen of hij optie 1 of 2 verkiest (zie **figuur**). De twee opties zijn "de rest van zijn leven met zekerheid leven in de huidige gezondheidstoestand X" of "een interventie ondergaan zodat hij de rest van zijn leven zonder handicap kan leven (de patiënt wordt weer perfect gezond en leeft nog t jaren met een waarschijnlijkheid p) maar waarbij hij tegelijkertijd een overlijdensrisico 1-p aanvaardt (de patiënt sterft onmiddellijk met een waarschijnlijkheid van 1-p)". P wordt gevarieerd totdat er geen verschil meer is tussen de twee opties. De proefpersoon wordt dan gevraagd om de p-waarde te bepalen waarvoor opties 1 en 2 voor hem evenwaardig lijken. Die waarde wordt verondersteld het utiliteitsinterval te zijn dat gepaard gaat met de beschouwde handicap. De p-waarde drukt dus de utiliteit van gezondheidstoestand X van de patiënt uit.

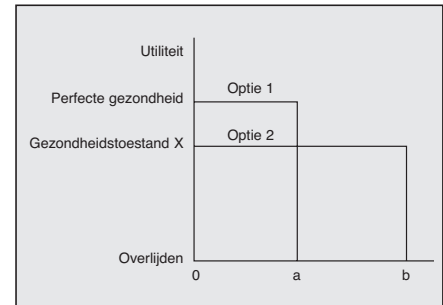


#### 4.5.1.3. Onderhandelen over de tijd (time-trade-off/le marchandage temps)

Hierbij wordt aan een individu met een aandoening met een levensverwachting van 'b' jaren gevraagd of hij die tijd in de huidige gezondheidstoestand X wil doorbrengen, dan wel of hij minder lang wil leven (a < b) maar in perfecte gezondheid en dan sterven. De duur van de toestand in

volle gezondheid wordt gevarieerd ten opzichte van die van de huidige toestand. De patiënt moet kiezen tussen een bepaald aantal levensjaren in perfecte gezondheid of een (groter) aantal jaren in gezondheidstoestand X. Er wordt gezocht naar waarden waarbij hij niet meer weet wat te kiezen. De verhouding tussen beide waarden geeft de utiliteit van gezondheidstoestand X. De verhouding van a op b is dus de utiliteitswaarde van gezondheidstoestand X.

**Voorbeeld:** een patiënt kan niet kiezen tussen 10 jaar perfect gezond leven en 15 jaar leven in gezondheidstoestand X. De utiliteit van X is dus 10/15 of 0,67.



#### 4.5.1.4. Generieke gezondheidsprofielen

Hierbij wordt voorgesteld om de utiliteit die wordt toegekend aan een gezondheidstoestand te berekenen, uitgaande van de utiliteiten die worden toegekend aan de dimensies van die gezondheidstoestand. Deze utiliteitsfactoren worden verkregen aan de hand van studies bij de algemene bevolking met behulp van methoden die voorkeuren aan het licht brengen. De berekende utiliteit is bijgevolg een evaluatie van de gemiddelde voorkeursindex die door een willekeurige steekproef van de bevolking zou worden toegekend aan deze gezondheidstoestand. De belangrijkste methoden zijn de QWB (Quality of Well-Being), de HUI (Health Utility Index) en de EuroQol (25).

De HUI bijvoorbeeld is een generieke maat van de gezondheidstoestand om de kwantitatieve en kwalitatieve aspecten van het leven te evalueren aan de hand van een score tussen 0,0 (de slechtst mogelijke gezondheidstoestand, overlijden) en 1,0 (de best mogelijke gezondheidstoestand, perfecte gezondheid). De HUI Mark III bijvoorbeeld geeft een beschrijving van de algemene functionele gezondheid van de proefpersoon op acht niveaus: gezicht, gehoor, spraak, beweeglijkheid (geschiktheid om zich te verplaatsen), handigheid (gebruik van handen en vingers), cognitieve functies (geheugen en gedachten), emotie (gevoelens) en pijn (**Tabel 3**). De antwoorden worden gewogen en de berekende scores beschrijven de algemene functionele gezondheidstoestand van de persoon (19, 29).

De meest gebruikte methoden om voorkeuren aan het licht te brengen zijn de standaardgokmethode (standard gamble), de methode waarbij over de tijd wordt onderhandeld (time trade-off), en de gegradeerde schalen (rating scale). Voorzichtigheid is geboden wanneer visuele analoge schalen worden gebruikt, aangezien de interpretatie ervan

Tabel 3: Dimensies en niveaus van de HUI Mark III (30).

Dimensie	Niveau	Beschrijving
Gezicht	1	Voldoende goed kunnen zien om een gewoon dagblad te lezen en om een vriend aan de overkant van de straat te herkennen zonder bril of lenzen.
	2	Voldoende goed kunnen zien om een gewoon dagblad te lezen en om een vriend aan de overkant van de straat te herkennen, maar met een bril of lenzen.
	3	Een gewoon dagblad kunnen lezen met of zonder bril, maar een vriend aan de overkant van de straat niet kunnen herkennen, zelfs met een bril of lenzen.
	4	Een vriend aan de overkant van de straat kunnen herkennen met of zonder bril, maar niet in staat zijn om een gewoon dagblad te lezen, zelfs met een bril of lenzen.
	5	Niet in staat zijn om een gewoon dagblad te lezen en om een vriend aan de overkant van de straat te herkennen, zelfs met een bril of lenzen.
	6	Helemaal niet kunnen zien.
Gehoor	1	Kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een gesprek met een groep van minstens 3 andere mensen, zonder gehoorapparaat.
	2	Kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een gesprek met 1 iemand anders in een rustige kamer, zonder gehoorapparaat, maar een dergelijk apparaat nodig hebben om te horen wat er wordt gezegd tijdens een conversatie met een groep van minstens 3 andere mensen.
	3	Kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een gesprek met 1 iemand anders in een rustige kamer, met een gehoorapparaat, en kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een conversatie met een groep van minstens 3 andere mensen, met een gehoorapparaat.
	4	Kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een gesprek met 1 iemand anders in een rustige kamer, zonder gehoorapparaat, maar niet kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een conversatie met een groep van minstens 3 andere mensen, zelfs met een gehoorapparaat.
	5	Kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een gesprek met 1 iemand anders in een rustige kamer, met een gehoorapparaat, maar niet kunnen horen wat er wordt gezegd tijdens een conversatie met een groep van minstens 3 andere mensen, zelfs met een gehoorapparaat.
	6	Helemaal niet kunnen horen.
Sprak	1	Zich perfect verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met vreemden of goede bekenden.
	2	Zich gedeeltelijk verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met vreemden, maar zich perfect verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met goede bekenden.
	3	Zich gedeeltelijk verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met vreemden of goede bekenden.
	4	Zich niet gedeeltelijk verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met vreemden, maar zich gedeeltelijk verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met goede bekenden.
	5	Zich niet verstaanbaar kunnen maken in gesprekken met anderen (of helemaal niet kunnen spreken).
Beweeglijkheid	1	Zonder moeite en zonder hulptoestel door de wijk kunnen stappen.
	2	Met moeite door de wijk kunnen stappen, doch zonder hulptoestel of de hulp van iemand anders.
	3	Door de wijk kunnen stappen met een hulptoestel, maar zonder de hulp van iemand anders.
	4	Door de wijk kunnen stappen met een hulptoestel en een rolstoel nodig hebben om zich in de wijk te kunnen verplaatsen.
	5	Niet zelf kunnen stappen, ook niet met een hulptoestel. Een korte afstand kunnen stappen met de hulp van iemand anders en een rolstoel nodig hebben om zich in de wijk te verplaatsen.
	6	Helemaal niet kunnen stappen.
Handigheid	1	2 handen en 10 vingers volledig kunnen gebruiken.
	2	Handen of vingers beperkt kunnen gebruiken, maar geen speciale toestellen of hulp van iemand anders nodig hebben.
	3	Handen of vingers beperkt kunnen gebruiken, autonoom zijn bij het gebruik van speciale toestellen en geen hulp van iemand anders nodig hebben.
	4	Handen of vingers beperkt kunnen gebruiken en iemand anders nodig hebben voor bepaalde taken (niet-autonoom zelfs bij gebruik van speciale toestellen).
	5	Handen of vingers beperkt kunnen gebruiken en iemand anders nodig hebben voor de meeste taken (niet-autonoom zelfs bij gebruik van speciale toestellen).
	6	Handen of vingers beperkt kunnen gebruiken en iemand anders nodig hebben voor alle taken (niet-autonoom zelfs bij gebruik van speciale toestellen).
Emotie	1	Gelukkig zijn en van het leven houden
	2	Vrij gelukkig
	3	Vrij ongelukkig
	4	Zeer ongelukkig
	5	Zo ongelukkig dat het leven niet de moeite waard geacht wordt
Cognitie	1	In staat zijn om zich de meeste dingen te herinneren, helder te denken en courante problemen op te lossen.
	2	In staat zijn om zich de meeste dingen te herinneren, maar wat last hebben om te denken en courante problemen op te lossen.
	3	Vrij vergeetachtig zijn, maar in staat zijn om helder te denken en courante problemen op te lossen.
	4	Vrij vergeetachtig zijn en wat moeite hebben om helder te denken en courante problemen op te lossen.
	5	Vrij vergeetachtig zijn en veel moeite hebben om helder te denken en courante problemen op te lossen.
	6	Niet in staat zijn om zich om het even wat te herinneren, te denken of courante problemen op te lossen.
Pijn	1	Geen pijn of malaise
	2	Lichte tot matige pijn die de activiteiten niet belemmert
	3	Matige pijn die enkele activiteiten belemmert
	4	Matige tot hevige pijn die bepaalde activiteiten belemmert
	5	Hevige pijn die de meeste activiteiten belemmert

**Een ander voorbeeld zijn de formulieren om een uitkering voor gehandicapten aan te vragen (formulier 3 + 4). Daarbij moeten 6 categorieën worden geëvalueerd (score van 0 tot 3).**

Bijvoorbeeld: Kunnen leven zonder toezicht, zich bewust zijn van de gevaren en in staat zijn om de gevaren te vermijden:

0. Geen moeilijkheid, geen speciale inspanning en geen speciale hulp nodig;
1. Beperkte moeilijkheden of beperkte speciale inspanningen of beperkt gebruik van speciale hulpmiddelen;
2. Grote moeilijkheden of grote speciale inspanningen of sterk gebruik van speciale hulpmiddelen;
3. Niet kunnen zonder hulp van derden, enkel kunnen leven in een gesuperviseerde omgeving of een volledig aangepaste omgeving.

problemen kan geven. De standard gamble en de time-trade-off methoden lijken dus beter; elke methode heeft haar kwaliteiten en beperkingen. Bij evaluatiestudies moet dus gepreciseerd worden waarom een bepaalde methode boven een andere verkozen is.

Vooraleer te vergelijken, moet de specificiteit van het gebruikte type van economische studie en het toepassingsveld vermeld worden.

## 5. Technieken van modelvorming bij schizofrenie

Modelvormingstechnieken worden courant gebruikt binnen diverse domeinen zoals de demografie, de epidemiologie of ook financiën. Modelvormingsstudies worden opgesteld met behulp van beslissingsanalyses, een beproefde methode om de gevolgen te analyseren van beslissingen die worden genomen in een onzekere omgeving. Uitgaande van behandelingsalgoritmes kan een model worden opgebouwd dat de interventies en hun gevolgen en waarschijnlijkheden doorheen de tijd bekijkt (15, 25).

Een beslissingsanalysemodel bestaat uit een reeks takken. Elke tak geeft verschillende opties weer (beslissing of situatie) die zich op verschillende tijdstippen voordoen en knopen worden genoemd (d.w.z. beslissingsknoop of kansknoop). Kortom, een model toont de gevolgen en de complicaties van verschillende therapeutische interventies en moet zo goed mogelijk overeenstemmen met de situatie van de patiënt in het werkelijke leven (15).

Er bestaan veel technieken van modelvorming. De modellen kunnen schematisch worden weergegeven door eenvoudige beslissingsbomen of kunnen complexer zijn zoals de modellen van Markov (15, 31). Die laatste moeten de voorkeur krijgen om chronische aandoeningen zoals schizofrenie te analyseren. Beslissingsbomen daarentegen moeten worden gebruikt voor acute episoden of kortstondige

aandoeningen. De structuur van het model en de variabelen waaruit het model bestaat, zijn afkomstig van de klinische literatuur, en uitgevoerde klinische en epidemiologische studies die de reële behandeling van de patiënten in situaties van het werkelijke leven trachten weer te geven. Modelvorming kan ook een oplossing bieden voor de beperkingen van prospectieve studies, vooral bij een chronische aandoening, waarbij extrapolaties op lange termijn moeten worden gemaakt in verband met de doeltreffendheid van de behandelingen en de kosten (31).

Volgens Hansen (31) zou het meest realistische en illustratieve model voor chronische aandoeningen, zoals schizofrenie, een combinatie van het proces van Markov en een beslissingsboom zijn. Het Markovgedeelte van het model zou patiënten, als zij in een nieuwe cyclus komen, de mogelijkheid bieden een overgang in beide richtingen te maken tussen de diverse gezondheidstoestanden, terwijl de beslissingsboom de onderscheiden trajecten en waarschijnlijkheden zou schetsen.

Een beslissingsanalysemodel toont de gevolgen en complicaties van verschillende therapeutische interventies. Het moet zo goed mogelijk overeenstemmen met de situatie van de patiënt in het werkelijke leven. Het optimale model zou een combinatie zijn van het proces van Markov en een beslissingsboom.

## 6. Concept QALY

QALY is een concept dat in de internationale literatuur veelvuldig wordt gebruikt en in sommige landen zoals het Verenigd Koninkrijk of Canada zelfs de standaard uitmaakt die de overheid vereist om medische technologieën economisch te evalueren (19). Een schatting van de levenskwaliteit is een van de belangrijkste indicatoren geworden bij het rapporteren van de resultaten van een farmaco-economische analyse van schizofrenie (28). Maar ondanks die voordelen hebben economen van in het begin vurige debatten gevoerd omtrent het concept QALY. Het debat over de QALY's is complex omdat de discussies verschillende empirische, theoretische en ethische registers opentrekken, registers die allemaal bijzondere aandacht zouden verdienen. Ondanks de duidelijke methodologisch zwakke punten kent QALY almaar meer succes bij gezondheids-economen en beheerders (25).

### 6.1. Definitie

Het concept QALY (*Quality-Adjusted Life Year/het op basis van de levenskwaliteit gecorrigeerde levensjaar/année de vie ajustée quant à la qualité*), dat in 1977 werd geformaliseerd

door Weinstein en Stason, is ontstaan door de toepassing van de utiliteitstheorie, die door economen werd ontwikkeld, op de gezondheidszorg. Het is een manier om de individuele en collectieve voorkeuren voor verschillende gezondheidstoestanden en toestanden van levenskwaliteit op een formele wijze uitdrukking te geven (10). Daarbij worden de gezondheidsresultaten niet alleen kwantitatief gemeten (waarbij het aantal gewonnen levensjaren omgezet worden in geldelijke termen), maar tevens kwalitatief (door dat aantal jaren te corrigeren op basis van de levenskwaliteit) (15,19). De QALY's bieden het voordeel dat ze tegelijkertijd rekening houden met kwalitatieve (morbiditeit) én kwantitatieve (mortaliteit) winst, die beiden worden gebundeld in één enkele meting (17).

Een **QALY** wordt gedefinieerd als een jaar in goede gezondheid. Bij die zowel kwalitatieve als kwantitatieve meting krijgt een verwacht levensjaar in perfecte gezondheid een waarde van 1. Als een verwacht levensjaar minder perfect is, varieert die waarde tussen 0 en 1 naargelang de kwaliteit van het jaar. Een overlijden krijgt een waarde van 0 (19, 24). Als de levensverwachting na een interventie wordt verlengd met een jaar in goede gezondheid, is het resultaat een QALY. Als de interventie de levensduur niet verlengt, maar wel de levenskwaliteit verbetert, bijvoorbeeld als de levenskwaliteit die met een derde verminderd was, weer heel goed wordt gedurende drie jaar, is er ook een winst van een QALY. De kosten-efficiëntie-analyse vermenigvuldigt de extra levensjaren die door de behandeling worden gewonnen, met die correctiefactor, hetgeen het aantal levensjaren gecorrigeerd op basis van de kwaliteit of 'QALY' oplevert.

### 6.2. Moeilijkheden

De vermenigvuldiging is uiterst gevoelig voor subtiele veranderingen, hetgeen maakt dat de conclusies, die de QALY's opleveren, kunnen worden gemanipuleerd. De QALY als utiliteitsmaat stoot op praktische en theoretische moeilijkheden. Op empirisch vlak is het mogelijk om tegenvoorbeelden te vinden die aantonen dat een rationeel individu een gezondheidstoestand kan kiezen die minder QALY's 'oplevert' dan een andere. Op theoretisch vlak rijst de vraag aan welk systeem van axioma's de voorkeuren van de proefpersonen moeten voldoen om correct te kunnen worden vertegenwoordigd door QALY's. De axioma's van de multiattributen-utiliteitstheorie van Pliskin et al. (32) erkennen het wisselvallige karakter van veel determinerende elementen. Duru et al. (33) hebben experimentele gegevens gepubliceerd die aantonen dat de axioma's van de multiattributen-utiliteitstheorie van Pliskin et al. (32) niet overeenstemmen met de gedragingen die in de werkelijke populatie worden waargenomen. Ook rijst er een probleem als twee metingen van QALY's worden vergeleken. Het volstaat de coëfficiënt van levenskwaliteit aan de hand van verschillende methoden of met de voorkeuren van verschillende individuen te berekenen, om vast te stellen dat de QALY's niet vergelijkbaar zijn.



De aggregatie van individuele QALY's om een collectieve maat te verkrijgen in populatiegroepen stuit eveneens op delicate problemen van rechtvaardiging (25, 33, 34). In empirische studies wordt het resultaat van een behandeling meestal weergegeven in de vorm van een totale winst van QALY's voor een patiëntenpopulatie of, en dat komt op hetzelfde neer, in de vorm van een gemiddelde winst per patiënt. Het is gevaarlijk om gebundelde QALY's te gebruiken in populaties waarvan niet op voorhand bekend is of ze homogeen zijn wat hun voorkeuren voor gezondheids toestanden betreft. Een laatste punt betreft de ethische discussie over het gebruik van QALY's (bv. Is het moreel aanvaardbaar om een mensenleven terug te brengen tot een getal?) (25).

De instrumenten om de levenskwaliteit te meten, hebben niet allemaal dezelfde wetenschappelijke waarde, en werden niet allemaal volgens even strenge wetenschappelijke criteria ontwikkeld. Meer nog, zelfs de instrumenten die betrouwbaar en gevalideerd zijn, kunnen inadequaat blijken voor de onderzochte populatie (28).

### 6.3. HYE (*Healthy Years Equivalents*) en DALY (*Disability Adjusted Life Years*)

Gezien de praktische en theoretische moeilijkheden bij het gebruik van QALY's als utiliteits-elementen hebben de Canadese auteurs Mehrez en Gafni (35) een alternatieve meting van de gezondheidstoestanden voorgesteld: de HYE's (*Healthy Years Equivalents/het gezond-jaar-equivalent/équivalent des années de vie en Santé*). Pogingen om QALY te vervangen door HYE, DALY of andere synthetische metingen die levenskwaliteit, duur en/of doeltreffendheid samenbrengen, stoten in wisselende mate op dezelfde methodologische beperkingen (25).

De schatting van de levenskwaliteit is een van de belangrijkste indicatoren geworden bij het rapporteren van de resultaten van een farmaco-economische analyse van schizofrenie. QALY's, HYE's en DALY's zijn meetwaarden die allemaal sterke methodologische beperkingen vertonen.

## 7. Kosten

### 7.1. Directe kosten

De directe kosten zijn de **kosten die rechtstreeks toe te schrijven zijn aan de aandoening en/of de behandeling ervan**. Deze kosten kunnen al dan niet medisch zijn. Medische kosten zijn kosten voor

ziekenhuisopname, consultaties, onderzoeken, tests, diagnostische evaluatie, exploratie, geneesmiddelen, beeldvormingsonderzoeken, begeleidende behandeling enz. De directe niet-medische kosten zijn de uitgaven die niet rechtstreeks voortvloeien uit de zorg, maar die er vaak mee gepaard gaan, zoals het transport van de patiënt, de voeding en de thuishulp (5, 26, 36-38).

### 7.2. Indirecte kosten

De indirecte kosten zijn **te wijten aan de negatieve gevolgen die indirect voortvloeien uit de aandoening en/of de behandeling ervan**: verlies van productiviteit door arbeidsongeschiktheid, voor loontrekkende patiënten en hun omgeving, in overeenstemming met het zorgprogramma en/of de aandoening. De meting van die kosten stoelt vaak op het concept van menselijk kapitaal (*human capital approach*): het verlies van productiviteit wordt geëvalueerd op basis van het verlies van brutoloon (aantal verloren werkdagen x de waarde van die productie, het brutoloon per dag). In de praktijk overschat die methode zeer waarschijnlijk de reële kosten aangezien er compensatiefenomenen plaatsvinden. Bijvoorbeeld, bij een kortstondig werkverlet kan de afwezigheid worden gecompenseerd door een hogere productiviteit van de andere werknemers of kan de werknemer zijn werk inhalen als hij weer aan het werk gaat. Daarom wordt meer en meer aanbevolen om een methode te gebruiken die deze mechanismen integreert bij de berekening van de indirecte kosten. We spreken dan van frictiekosten (*friction costs*) (5, 26, 37, 38). De methode van het menselijk kapitaal houdt bovendien geen rekening met de pijn en het leed die door een aandoening worden veroorzaakt, en ook niet met het verlies van levenskwaliteit voor de patiënten, hun familie en hun verzorgers (38).

### 7.3. Ontastbare kosten

De ontastbare kosten zijn de **sociale of psychologische gevolgen die door de aandoening en de behandeling ervan worden veroorzaakt**. Ze weerspiegelen de humane en psychologische kosten die voortvloeien uit de aandoening. Dat is het verlies van welzijn van de patiënt: de kosten die voortvloeien uit de pijn, de stress, de lichamelijke, intellectuele, affectieve en sociale tekortkomingen en meer algemeen het verlies van welzijn en levenskwaliteit zoals dat door de patiënt wordt ervaren. In bredere zin kunnen ze de kosten omvatten die voortvloeien uit het verlies van levenskwaliteit dat door de omgeving van de patiënt wordt ervaren tijdens of na de aandoening (37). Het belang van die ontastbare kosten kan worden geschat door middel van vragenlijsten die de levenskwaliteit evalueren. Gezien de subjectieve aard van die kosten is het echter moeilijk om dit in geld uit te drukken. In de praktijk zijn die kosten moeilijk te 'meten'. Ze worden impliciet berekend door de utiliteit voor de patiënt te meten (in termen van gezondheidseenheid) of een benadering waarbij de 'bereidheid tot betalen'

(*willingness to pay, WTP*), uitgedrukt in geldelijke termen, centraal staat. De 'bereidheid tot betalen' benadering beoogt de economische belasting van de zieke te berekenen in termen van het bedrag dat een groep individuen zou willen betalen om het risico van die aandoening te verlagen (38). Daarom worden de ontastbare kosten vaak uitgesloten bij een farmaco-economische analyse.

## 8. Kosten van schizofrenie

### 8.1. Algemeen

Schizofrenie is een van de zwaarste psychische aandoeningen en kan op lange termijn chronische invaliditeit veroorzaken (2, 3). Er wordt meer en meer belang gehecht aan gezondheidskosten en meer bepaald aan de kosten van zeer invaliderende aandoeningen.

### 8.2. Angelsaksische landen

#### 8.2.1. Verenigde Staten

De kosten gekoppeld aan de behandeling van schizofrenie in de Verenigde Staten zijn enorm: ongeveer 32,5 miljard US dollar in 1990 (39), 40 miljard US dollar in 1992 (2) en 33 miljard US dollar in 1993 (4). Die hoge sommen vertegenwoordigen ongeveer 2,5% van het totale budget voor de gezondheidszorg in dat land. De meeste kosten voor de behandeling van schizofrenie vloeien voort uit ziekenhuisopnames (2, 3, 6, 26, 28). Volgens de studie van Wyatt et al (40) die in 1995 werd gepubliceerd, heeft het National Institute of Mental Health de directe financiële kosten van schizofrenie in 1991 geraamd op 19 miljard US dollar. De indirecte kosten (kosten voor het individu en de maatschappij) werden geraamd op 46 miljard US dollar.

#### 8.2.2. Verenigd Koninkrijk

Ook in het Verenigd Koninkrijk kost de behandeling van schizofrenie zeer veel: ongeveer 2,6 miljard pond in 1992/1993 (3). De totale kostprijs van schizofrenie voor de maatschappij werd er geraamd op 23.000 pond per jaar (41). De meeste kosten die te maken hebben met de behandeling van schizofrenie, zijn wederom het gevolg van de ziekenhuisopnames (2, 3, 6, 26, 28). In diverse Britse studies werden de jaarlijkse ziekenhuiskosten per patiënt geraamd op 40.000 Britse ponden (6).

#### 8.2.3. Australië

In Australië werden de directe kosten geraamd op 24.621 miljoen US dollar (42).

### 8.3. Europa

In Europa werd bij ongeveer 4.292.000 patiënten de diagnose schizofrenie gesteld. De directe kosten voor de Europese Unie bedragen 10 tot 52 miljard euro (43).

De EPSILON-studie (European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs), een vergelijkende studie die in vijf Europese landen werd uitgevoerd, heeft de gemiddelde directe kosten voor schizofrenie geraamd op 8.293 euro per patiënt per jaar (44). Een studie die in Frankrijk werd uitgevoerd in 1992 (45), raamt de totale kostprijs op 2.671 miljoen euro (46).

Garattini et al. (47) hebben in een retrospectieve studie de directe kosten voor de verzorging van schizofrenie in de Italiaanse centra voor psychische gezondheidszorg geraamd op 798,35 tot 1.433,51 euro per patiënt voor een periode van 2 maanden. In een prospectieve studie hebben Garattini et al. (48) de gemiddelde directe kosten voor schizofrenie in Italië geraamd op 5.276 euro per patiënt per jaar.

Volgens verschillende studies die werden uitgevoerd in de jaren negentig, maakte de medicatie voor schizofrenie ongeveer 4% uit van de totale kostprijs in het Verenigd Koninkrijk (49), 7% in Italië (50), 5,6% in Frankrijk en 1,1% in Nederland (52, 53).

#### 8.4. België

Schizofrenie vormt een zware economische belasting voor de Belgische maatschappij. Een studie, die vooral is gebaseerd op de gegevensbank van de ziekenfondsen, heeft de prevalentie van schizofrenie in België geraamd op 2,5 per 1.000 inwoners (8). Volgens verschillende studies die in België zijn uitgevoerd, vertegenwoordigt schizofrenie ongeveer 2% van het totale budget voor de gezondheidszorg. Maar die cijfers houden geen rekening met de kosten die voortvloeien uit het verlies van productiviteit en andere ongunstige economische factoren (54, 55).

De Hert et al (8, 56) hebben de directe kosten van de behandeling van schizofrene patiënten in verschillende diensten in België geëvalueerd. De kosten werden in 1994 berekend voor de patiënten en het Riziv. De directe financiële kosten van schizofrenie werden geraamd op 225.583.107,54 euro, dus 1,9% van de overheidsuitgaven voor de gezondheidszorg (8, 56). De gemiddelde kostprijs voor de directe medische uitgaven per patiënt per jaar bedroeg 8.960,76 euro. Dat betekent dat de uitgaven voor een patiënt met schizofrenie 10 keer hoger zijn dan die voor een gemiddelde burger (8, 56, 57). 89,7% van die uitgaven had te maken met ziekenhuisopnames en 5,4% met de geneesmiddelen (8, 58). De kosten voor de geneesmiddelen voor schizofrene patiënten vertegenwoordigen slechts 0,5% van het totale overheidsbudget voor geneesmiddelen (56) en minder dan 5% van de totale uitgaven per patiënt (58). Als rekening wordt gehouden met het feit dat ziekenhuisopnames ongeveer 90% uitmaken van de uitgaven in België, zal de behandeling van chronische schizofrenie een duidelijke invloed hebben op de totale kosten (59). In België evolueert 63% van de patiënten met schizofrenie naar een chronisch stadium. De duur van het ziekenhuisverblijf bedraagt bij 73% van de patiënten gemiddeld meer dan 2 jaar (56).

### 8.5. Kosten van schizofrenie en de GAF

De kosten van de behandeling van schizofrenie correleren met de GAF-score (schaal voor een algemene evaluatie van de functionele toestand): de gemiddelde kostprijs voor de behandeling van patiënten met schizofrenie met een GAF-score < 20 was bijna tweemaal hoger dan die van patiënten met een score > 20 (8, 59, 60).

**De kosten die worden toegeschreven aan schizofrenie, variëren naargelang het gaat om directe, indirecte of ontastbare kosten, maar ze vormen alleszins een zware belasting voor het budget van de gezondheidszorg in alle landen waar dergelijke studies werden uitgevoerd.**

### 9. Kosten van antipsychotica

Volgens Awad & Voruganti (28) vertegenwoordigt de medicatie 5% van het totale budget (1% volgens Rice en Miller, 1996) (5% van de directe kosten volgens Davies en Drummond). Dat betekent dat binnen een economische context de kosten voor antipsychotica op het eerste gezicht onbeduidend zijn (2, 28, 39, 53).

De laatste jaren zijn de nieuwe antipsychotica, die over het algemeen een beter effect hebben op de negatieve, affectieve en cognitieve symptomen alsook beter worden verdragen dan de klassieke neuroleptica, in de dagelijkse praktijk de eerste keuze geworden om schizofrenie te behandelen. Ze zijn echter veel duurder dan de klassieke neuroleptica (10, 11). De kosten van de geneesmiddelen hebben een invloed op de gepubliceerde cijfers (53). In een recente studie was 22% van de totale directe kosten voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen (waaronder schizofrenie: 70% van de studiepopulatie) toe te schrijven aan de medicatie (63). Er wordt evenwel verondersteld dat die nieuwe antipsychotica een significante besparing betekenen voor het budget van de gezondheidszorg, omdat ze het aantal dure interventies zoals lange en frequente ziekenhuisopnames verminderen. Recidieven en ziekenhuisopnames zijn een vreselijke ervaring voor patiënten met schizofrenie en hun familie en zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de directe kosten voor de gezondheidszorg die inherent zijn aan de behandeling van de aandoening. Een langdurige ziekenhuisopname en de verzorging in instellingen vertegenwoordigen bijna 74% van de totale directe kosten van de behandeling van schizofrenie (62). Nagenoeg alle gepubliceerde farmaco-economische studies hebben zich geconcentreerd op de kostprijs van de geneesmiddelen zelf. Nochtans zijn de schattingen van de kosten van de medicatie nu eens gebaseerd op de

aanbevolen doseringen van de medicatie en dan weer op de doseringen die in de dagelijkse klinische praktijk worden gebruikt.

#### 9.1. Farmaco-economische implicaties van de bijwerkingen

Een grondige farmaco-economische analyse moet de kosten voor de behandeling van bijwerkingen op korte en lange termijn meetellen (64). Rodriguez-Monguió et al (65) hebben in 2000 in de Verenigde Staten aangetoond dat bijwerkingen gepaard gingen met een langer ziekenhuisverblijf (gemiddeld 1, 2-3, 8 dagen) en de kosten ervan verhogen (2.284-5.640 US dollar per patiënt). Volgens een studie die in 2001 is gepubliceerd in de *Journal of the American Pharmacists' Association*, bedroegen de kosten voor de door medicatie veroorzaakte morbiditeit en mortaliteit in de Verenigde Staten in 2000 meer dan 177,4 miljard US dollar; ziekenhuisopnames maakten ongeveer 70% uit (121,5 miljard US dollar) van de totale kostprijs. De auteurs hebben vastgesteld dat de uitgaven voor problemen die te wijten zijn aan de geneesmiddelen die in ambulante diensten worden gebruikt, sinds 1995 meer dan verdubbeld zijn (66).

Nieuwe antipsychotica zoals clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone en aripiprazole maken deel uit van de eerstelijns therapie bij psychosen. Ze betekenen een flinke vooruitgang voor veel patiënten die gevoelig zijn voor de neurologische bijwerkingen van de klassieke neuroleptica, en hebben ook een beter effect op de negatieve en cognitieve symptomen van schizofrenie. Die nieuwe geneesmiddelen veroorzaken echter ook bijwerkingen en verhogen zo de directe kosten voor de medicatie.

Daarom moeten ook de bijwerkingen vanuit een farmaco-economisch oogpunt worden bekeken. In een review bespreekt Nasrallah (64) de farmaco-economische gevolgen van gewichtstoename, dyslipidemie, hyperglykemie, diabetes mellitus en verlenging van het QTc-interval. Voor de sociale zekerheid is obesitas een duur probleem (in de Verenigde Staten in 1995 ongeveer 99,2 miljard US dollar). Vooreerst zijn er de directe kosten van de behandeling van de obesitas en de comorbide gezondheidsproblemen, bv. coronair lijden, type 2-diabetes .... Vervolgens zijn er de indirecte kosten die voortvloeien uit de psychosociale problemen die worden veroorzaakt door de obesitas, bv. depressie (64, 67).

#### 9.2. Farmaco-economische implicaties van de toxicomanie

Bijwerkingen, maar ook medicamenteuze interacties en misbruik van illegale middelen kunnen economische implicaties hebben. Toxicomanie heeft een belangrijke weerslag op de ernst en de evolutie van de schizofrenie (68, 69).

**Tabel 4: Evaluatie van de economische weerslag van het gebruik van antipsychotica in vergelijking met de klassieke neuroleptica bij de behandeling van schizofrenie (72-110).**

<b>Retrospectieve studies</b>	<b>Land</b>	<b>Gebruikt product</b>	<b>Vergelijkingsproduct</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat</b>
Gianfrancesco et al (2002)	Verenigde Staten	RIS	NL	NR	Directe kosten RIS < NL Kosten ziekenhuisopname RIS < NL Kosten medicatie RIS > NL
Ghaemi et al (2001)	Verenigde Staten	RIS	HAL en THIO	RIS: 6,5 HAL: 29,4 THIO: 23,2	RIS = HAL en THIO Kosten ziekenhuisopname RIS < HAL en THIO Kosten medicatie RIS > HAL en THIO
Coley et al (1999)	Verenigde Staten	RIS	HAL en PER	RIS: 4 PER: 10 HAL: 4	Directe kosten RIS > HAL en PER
Nightengale et al (1998)	Verenigde Staten	RIS	NL	NR	Daling van de totale kosten met RIS, stijging van de totale kosten met NL
Glennie et al (1997)	Canada	RIS en CLZ	HAL, HAL depot FLU depot en CHLOR	NR	CLZ < HAL en CHLOR RIS < HAL, HAL depot en FLU depot
Gianfrancesco et al (2005) (abstract)	Verenigde Staten	QUE	NL	QUE: 200	Totale kosten lager en daling van de kosten voor ziekenhuisopnames na invoering van QUE
Revicki et al (1990)	Verenigde Staten	CLZ	NL	CLZ: 390	Directe kosten CLZ > NL Kosten ziekenhuisopname CLZ < NL Totale kosten CLZ tweede jaar < NL
<b>Pre-post studies</b>	<b>Land</b>	<b>Gebruikt product</b>	<b>Vergelijkingsproduct</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat</b>
Galvin et al (1999)	Verenigde Staten	RIS en CLZ	CHLOR en HAL	CLZ: 443 RIS: 7	Daling van de totale kosten na invoering van CLZ en RIS (niet significant)
Hammond et al (1999)	Verenigde Staten	RIS	NL		Stijging van de totale maandelijkse kosten na invoering van RIS (significant)
Schiller et al (1999)	Verenigde Staten	RIS	NL	NR	Stijging van de totale kosten na invoering van RIS (niet significant)
Finley et al (1998)	Verenigde Staten	RIS	NL	RIS: 6	Daling van het aantal ziekenhuisopnames bij de responders (significant), daling van de totale kosten na invoering van RIS (niveau van significantie niet vermeld)
Carter et al (1998)	Verenigde Staten	RIS	NL	NR	Daling van het aantal bezoeken op de spoedgevallendienst, daling van het aantal ziekenhuisopnames, stijging van de totale kosten na invoering van RIS (niet significant)
Nightengale et al (1998)	Verenigde Staten	RIS	HAL	RIS: 4,88 HAL: 9,61	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames en de totale kosten na invoering van RIS (significant)
Viale et al (1997)	Verenigde Staten	RIS	NL	NR	Daling van de kosten voor ambulante zorg na invoering van RIS en stijging van de totale kosten (niet significant)
Thompson (1997)	Verenigde Staten	RIS en CLZ	NL	NR	Daling van de totale kosten na invoering van RIS (significant) en stijging na invoering van CLZ (significant)
Guest et al (1996)	Verenigd Koninkrijk	RIS	THIO, ZUCLO, PERPH, CLZ	RIS: 8,8	Daling van de kosten voor ziekenhuis- opnames en van de totale kosten na invoering van RIS
Albright et al (1996)	Canada	RIS	NL	NR	Daling van het aantal ziekenhuisopnames, daling van het aantal consultaties, daling van de totale kosten (niveau van significantie niet vermeld)
Addington et al (1993)	Canada	RIS	NL (per os en depot)	NR	Significante daling (20%) van het aantal dagen in het ziekenhuis na invoering van RIS
Sacristan et al (1998)	Spanje	OLZ	NL	≥ 15 en < 20 (32%) ≤ 20 (68%)	Daling van de totale kosten (maar niet significant)
Lynch et al (2001)	Verenigd Koninkrijk	QUE	NL	NR	Kosten voor ziekenhuisopnames lager na invoering van QUE (maar niet significant)
Drew et al (1999)	Verenigde Staten	CLZ	NL	CLZ: 359	Daling van het aantal ziekenhuisopnames (na 3 jaar), geen significante verandering van de totale kosten
Percudani et al (1999)	Italië	CLZ	NL	CLZ: 292	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames en de totale directe kosten na invoering van CLZ (niet significant)
Reid et al (1998)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	Daling van het aantal ziekenhuisopnames (significant), daling van de totale kosten (niveau van significantie niet vermeld)
Luchins et al (1998)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	Daling van het aantal ziekenhuisopnames (significant), marginale stijging van de totale kosten (niveau van significantie niet vermeld)
Ghaemi et al (1998)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	Minder lange ziekenhuisverblijven (significant), daling van de directe kosten na invoering van CLZ (niveau van significantie niet vermeld)

Blieden et al (1998)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames en van de totale directe kosten na een behandeling van 6 maanden (significant)
Aitchison & Kerwin (1997)	Verenigd Koninkrijk	CLZ	NL	CLZ: 522	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames, hogere kosten voor ambulante zorg, meer gebruik van diensten, daling van de totale directe kosten (niet significant)
Jonsson & Walinder (1995)	Zweden	CLZ	NL	NR	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames, stijging van de kosten voor ambulante zorg en van andere kosten, stijging van de totale kosten (niveau van significantie niet vermeld)
Reid et al (1994)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	Daling van de totale kosten (niveau van significantie niet vermeld)
Meltzer et al (1993)	Verenigde Staten	CLZ	NL	CLZ: 555,4 (max. voor de therapeutrouwe patiënten)	Daling van de kosten voor ziekenhuisopnames en de totale kosten voor de hele groep patiënten na invoering van CLZ
Honigfeld & Patin (1990)	Verenigde Staten	CLZ	NL	CLZ: 450 (6 maanden)	Daling van kosten voor ziekenhuisopnames (niveau van significantie niet vermeld)
<b>Prospectieve studies</b>	<b>Land</b>	<b>Gebruikt product</b>	<b>Vergelijkingsproduct</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat</b>
Conley et al (2003)	Verenigde Staten	RIS, OLZ, CLZ	FLU depot en HAL depot	RIS: 4,8 (max.) OLZ: 16,2 (max.) CLZ: 403,8 (max.) FLU: 50,7 (max.) HAL: 150,8 (max.)	Risico van ziekenhuisopname RIS, CLZ, OLZ = FLU depot < HAL depot
Moore et al (1998)	Verenigde Staten	RIS	Depot-NL (HAL en FLU)	RIS: 5,6 HAL depot: 163,69 FLU depot: 86,21	Totale kosten RIS < FLU depot < HAL depot Geen verschil in aantal nieuwe ziekenhuisopnames en (directe) kosten tussen FLU-decanoat en RIS. Behandeling met HAL duurder.
Hamilton et al (1999)	Verenigde Staten	OLZ	HAL	OLZ: 10,9 (acute fase) en 15,4 (onderhoudsfase) HAL: 9,9 (acute fase) en 14,8 (onderhoudsfase)	Daling van de kosten van ziekenhuisopnames, de kosten voor ambulante zorg en de totale kosten (niet significant)
Tunis et al (1999)	Verenigde Staten	OLZ	HAL	NR	Betere incrementele kosten-effectiviteit met OLZ dankzij het beter functioneren en de betere gezondheid van de patiënten
Essock et al (2000)	Verenigde Staten	CLZ	NL	NR	CLZ = NL, maar tendens tot minder kosten voor ziekenhuisopnames na 2 jaar.
Rosenheck et al (1997, 1999)	Verenigde Staten	CLZ	HAL	NR	Daling van het aantal ziekenhuisopnames en van de directe kosten (niet significant)
<b>Modelvorming</b>	<b>Land</b>	<b>Gebruikt product</b>	<b>Vergelijkingsproduct</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat</b>
Tilden et al (2002)	Verenigd Koninkrijk	QUE	HAL		QUE zou de totale kosten bij de behandeling van schizofrenie met ongeveer 244 pond per patiënt per 5 jaar kunnen verlagen in vergelijking met HAL

NR = niet vermeld (not reported)

Volgens recente studies vertoont meer dan 40% van de psychotische patiënten tevens toxicomanie. Toxicomanie vormt een ernstige bedreiging voor de doeltreffendheid van de behandeling, leidt vaak tot ziekenhuisopname en medische problemen en veroorzaakt resistentie tegen antipsychotica door verandering van de mesolimbische dopaminerge systemen zodat hogere doseringen vereist kunnen zijn om de symptomen te controleren. Daarenboven doen deze patiënten vaker een beroep op nooddiensten (70).

### 9.3. Farmaco-economische studies met antipsychotica

#### 9.3.1. Internationale studies

Bij een farmaco-economische evaluatie en zeker in de psychiatrie wordt meestal een kosten-effectiviteitsanalyse

uitgevoerd (1). 'Pre-post'-studies vergelijken de gegevens voor en na de start van de onderzochte behandeling (bv. start van risperidone). Dergelijke studies zijn eenvoudig, maar de afwezigheid van een controlegroep en het gebrek aan informatie over de "patiënten die uit het oog werden verloren" zijn een belangrijke bron van vertekening (17, 46). Prospectieve studies zijn zeker de beste manier om het farmaco-economische aspect van geneesmiddelen te evalueren. Uit **Tabel 4** blijkt dat patiënten met schizofrenie die met nieuwe antipsychotica worden behandeld, minder

De nieuwe antipsychotica lijken de totale kostprijs van de behandeling te verlagen in vergelijking met de klassieke neuroleptica.

kans lopen om in het ziekenhuis te worden opgenomen dan voor de behandeling ermee. Als dergelijke patiënten toch in het ziekenhuis worden opgenomen, zal de gemiddelde duur van het verblijf bovendien korter zijn dan met klassieke neuroleptica.

De literatuur lijkt niet afdoend te kunnen aantonen dat één bepaald atypisch antipsychoticum economische voordelen biedt.

Van de antipsychotica die dateren van de jaren zeventig, blijkt clozapine een zeer rendabele behandeling te zijn bij patiënten met een refractaire schizofrenie in vergelijking met haloperidol en chloorpromazine (71).

Tabel 5: Evaluatie van de economische weerslag van het gebruik van risperidone versus olanzapine, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole en/of clozapine bij de behandeling van schizofrenie (111-136).

<b>Retrospectieve studies</b>	<b>Land</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Kosten van de geneesmiddelen (eenheden in euro)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Kosten voor ziekenhuisopname, ambulante zorg, verblijf in een instelling, dagcentrum</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Totale kostprijs voor de volks- gezondheid</b>
Johnsrud et al (2005)	Verenigde Staten	RIS: 3,81 OLZ: 12,85	OLZ > RIS	OLZ > RIS	OLZ > RIS
Mladsli et al (2004)	Verenigde Staten	RIS: 4,45 OLZ: 14,04 QUE= 350,33	QUE > OLZ > RIS (kosten voor volledige psychiatrische medicatie)	NA	NA
Gibson et al (2004)	Verenigde Staten	RIS: 4,5 OLZ: 14,2	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ = RIS
Zhao et al (2004)	Verenigde Staten	RIS: 4,02 OLZ: 10,49	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ < RIS
Rascati et al (2003)	Verenigde Staten	RIS: 4,4 OLZ: 12,87	NA	OLZ = RIS	OLZ < RIS
Taylor et al (2003)	Verenigd Koninkrijk	RIS: 5,5 OLZ: 14,1	OLZ > RIS (kosten voor volledige psychiatrische medicatie)	NA	NA
Neighbors et al (2002)	Verenigde Staten	RIS: 4,45 OLZ: 14,04 QUE: 350,33	QUE > OLZ > RIS (kosten volledige psychiatrische medicatie)	NA	NA
Zhao (2002)	Verenigde Staten	RIS: 4,0 OLZ: 10,5	OLZ > RIS	OLZ < RIS	OLZ < RIS
Fuller et al (2002)	Verenigde Staten	RIS: 3,3 OLZ: 11,5	OLZ > RIS	OLZ > RIS	OLZ > RIS
Kasper et al (2001)	9 landen	RIS: 5,3 OLZ: 14,5	OLZ > RIS	NA	NA
Shermcock et al (2001)	Verenigde Staten	RIS: NR CLZ: NR	NA	CLZ > RIS	CLZ > RIS
Snaterse & Welch (2000)	Canada	RIS: 4,51 OLZ: 17,86	OLZ > RIS	NA	NA
Voris (2000)	Verenigde Staten	RIS: 3,62 (jaar 1) en 3,33 (jaar 3) OLZ: 10,19 (jaar 1) en 10,65 (jaar 3)	OLZ > RIS	NA	NA
Kozma et al (1999)	Verenigde Staten	RIS: 2,3 OLZ: 12,2	OLZ > RIS	NA	NA
Gardner et al (1999)	Canada	RIS: 3,41 OLZ: 16,70	OLZ > RIS	NA	NA
Voris & Glazer (1999)	Verenigde Staten	RIS: 3,6 OLZ: 10,2	OLZ = RIS	NA	NA
Procyszyn & Zerjav (1998)	Canada	RIS: 5,83 OLZ: 19,83	OLZ > RIS	NA	NA
<b>Pre-post studies</b>	<b>Land</b>	<b>Gemiddelde dosering (mg/d)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Kosten van de geneesmiddelen (eenheden in euro)</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Kosten voor ziekenhuis- opname, ambulante zorg, verblijf in een instelling, dagcentrum</b>	<b>Farmaco-economisch resultaat Totale kostprijs voor de volks- gezondheid</b>
Byerly et al (2003)	Verenigde Staten	RIS: 3,5 OLZ: 18	OLZ > RIS	OLZ = RIS	NA



Gecontroleerde gerandomiseerde studies	Land	Gemiddelde dosering (mg/d)	Farmaco-economisch resultaat Kosten van de geneesmiddelen (eenheden in euro)	Farmaco-economisch resultaat Kosten voor ziekenhuisopname, ambulante zorg, verblijf in een instelling, dagcentrum	Farmaco-economisch resultaat Totale kostprijs voor de volksgezondheid
Jerrel (2002)	Verenigde Staten	RIS: 5,6 OLZ: 14,6	OLZ > RIS (kosten voor volledige psychiatrische medicatie)	OLZ = RIS (kosten voor ziekenhuisopnames)	OLZ = RIS
Edgell et al (2000)	Verenigde Staten	RIS: 7,9 OLZ: 17,7	OLZ > RIS	OLZ = RIS	OLZ = RIS

Prospectieve observatiestudies	Land	Gemiddelde dosering (mg/d)	Farmaco-economisch resultaat Kosten van de geneesmiddelen (eenheden in euro)	Farmaco-economisch resultaat Kosten voor ziekenhuisopname, ambulante zorg, verblijf in een instelling, dagcentrum	Farmaco-economisch resultaat Totale kostprijs voor de volksgezondheid
Ascher-Svanum et al (2004)	Verenigde Staten	RIS: 4,5 OLZ: 14,5	NA	OLZ < RIS (kosten voor ziekenhuisopnames)	NA
Percudani & Barbui (2003)	Italië	RIS: 3,1 OLZ: 10,3 CLZ: 227,0	CLZ = OLZ > RIS	NA	CLZ = OLZ = RIS
Verma et al (2001)	Verenigde Staten	RIS: 2,2 OLZ: 13,2	OLZ > RIS	NA	NA
Lewis et al (2001)	Verenigd Koninkrijk	RIS: 5,6 OLZ: 12,7 CLZ: 378,0	CLZ > OLZ = RIS	CLZ = OLZ > RIS	NA
Moisan et al (2001)	Canada	RIS: 2,85 (dag 60) en 3,23 (eindpunt) OLZ: 12,85 (dag 60) en 12,14 (eindpunt)	OLZ > RIS	NA	NA

#### Conclusie: samenvatting van de studies die de verschillende mogelijkheden aantonen.

	Kosten voor geneesmiddelen (eenheden in euro)	Kosten voor ziekenhuisopname, ambulante zorg, verblijf in een instelling, dagcentrum	Totale kostprijs voor de volksgezondheid
<b>Conclusie</b>	<b>OLZ &gt; RIS: 20</b>	<b>OLZ &gt; RIS: 3</b>	<b>OLZ &gt; RIS: 2</b>
<b>Aantal studies</b>	<b>OLZ = RIS: 2</b>	<b>OLZ &lt; RIS: 4</b>	<b>OLZ &lt; RIS: 3</b>
	<b>QUE &gt; OLZ: 2</b>	<b>OLZ = RIS: 4</b>	<b>OLZ = RIS: 4</b>
	<b>QUE &gt; RIS: 2</b>	<b>CLZ = OLZ: 1</b>	<b>CLZ &gt; RIS: 1</b>
	<b>CLZ = OLZ: 1</b>	<b>CLZ &gt; RIS: 2</b>	<b>CLZ = RIS: 1</b>
	<b>CLZ &gt; OLZ: 1</b>	<b>NA: 13</b>	<b>CLZ = OLZ: 1</b>
	<b>CLZ &gt; RIS: 2</b>		<b>NA: 15</b>
	<b>NA: 3</b>		

#### Modelvorming.

Edwards et al 2005 Daling van de directe kosten RIS verlengde werking met ongeveer 1.068 US \$ (in vergelijking met ARIPI), met 259 US \$ (in vergelijking met ZIPRA), met 508 US \$ (in vergelijking met QUE), met 1.425 US \$ (in vergelijking met OLZ) en met 161 US \$ (in vergelijking met RIS per os) **per patiënt per jaar**

> duurder  
< goedkoper  
= geen verschil

**Klassieke neuroleptica versus nieuwe antipsychotica**  
Er blijken geen gegevens te bestaan die ARIPI vergelijken met klassieke neuroleptica.

#### De nieuwe antipsychotica onderling

Tabel 5 geeft een idee over de economische weerslag van

het gebruik van risperidon versus olanzapine versus quetiapine bij de behandeling van schizofrenie.

Over het algemeen lijkt de literatuur niet afdoend te kunnen aantonen dat één bepaald atypisch antipsychoticum economische voordelen biedt.

Belangrijke factoren die er mogelijk toe bijgedragen dat de literatuur niet wijst op een zeker economisch voordeel voor één bepaald atypisch antipsychoticum zijn: verschillen in methodologie tussen de verschillende studies, meer in het bijzonder op het niveau van de onderzochte

patiëntenpopulaties, kostenraming van het onderzoek, gebruikte metingen, doseringen, ernst van de aandoening, inclusiecriteria en statische analyses. Andere literatuur-overzichten (26, 137, 138) bevestigen die conclusie.

We bespreken nu het farmaco-economische aspect van producten die zeer recentelijk op de markt werden gebracht of binnenkort op de markt zullen worden gebracht: aripiprazole, in de handel gebracht onder de naam Abilify<sup>®</sup>, het laatste van de nieuwe orale antipsychotica, en risperidone met verlengde werking (RISPERDAL<sup>®</sup> CONSTA<sup>®</sup>), het eerste antipsychoticum van de 2<sup>e</sup> generatie waarvan een injecteerbare vorm met langdurige werking bestaat.

#### **Aripiprazole (ARIP)**

De studie van Edwards et al (136) heeft, met behulp van een simulatiemodel, de kosteneffectiviteit van ARIP vergeleken met die van RIS V.W. (risperidone met verlengde werking). Volgens die studie zou het voorschrijven van RIS V.W. de directe kosten bij de behandeling van schizofrenie kunnen verlagen met 1.068 US dollar per patiënt in vergelijking met ARIP. De meeste kosten die voortvloeien uit de behandeling van schizofrenie zijn te wijten aan ziekenhuisopnames (26, 28). Welnu, dat model heeft ook aangetoond dat het aantal schizofrene patiënten dat na 1 jaar behandeling in het ziekenhuis moest worden opgenomen omwille van herval, 41% bedroeg met ARIP (en RIS per os) en slechts 26% met RIS V.W. De gemiddelde duur van het ziekenhuisverblijf bedroeg bovendien slechts 11 dagen bij de patiënten die werden behandeld met injecties van RIS V.W., tegenover 18 dagen bij patiënten behandeld met ARIP (en RIS per os).

#### **Risperidone met verlengde werking (RIS V.W.)**

RIS V.W. is het eerste en enige antipsychoticum van de 2e generatie dat verkrijgbaar is in injecteerbare vorm met verlengde werking. Het combineert de hogere doeltreffendheid en de lagere frequentie van bijwerkingen van een nieuw antipsychoticum (zelfde geneesmiddel) met de voordelen van een formule met verlengde werking (andere vorm).

Een behandeling die meer patiënten zou kunnen helpen om een ziekenhuisopname te vermijden en hun autonomie te bewaren, is een groot voordeel voor hen en voor de maatschappij. Patiënten met schizofrenie die behandeld worden met RIS V.W. lopen significant minder kans om in het ziekenhuis te moeten worden opgenomen dan vóór de behandeling met die galenische vorm. Nieuwe onderzoeken (139-146) hebben aangetoond dat RIS V.W. de behoefte aan ziekenhuisopnames bij schizofrene patiënten kan verlagen.

In een studie bij 397 schizofrene patiënten die gestabiliseerd waren met een oraal antipsychoticum, hebben Chue et al (143) een significante daling van het aantal nieuwe ziekenhuisopnames vastgesteld (12% tijdens de eerste drie maanden van de behandeling versus 38% tijdens de laatste drie maanden vóór de behandeling,  $p < 0,001$ ) bij patiënten die gedurende een jaar om de twee weken intramusculaire injecties van RIS V.W. (25 of 50mg) kregen.

In een andere studie bij patiënten die meerdere antipsychotica hadden gekregen alvorens over te schakelen op RIS V.W. (141), daalde het aantal nieuwe ziekenhuisopnames van 55,3% ( $n = 21$ ) tot 23,7% ( $n = 9$ ) tijdens de laatste 12 weken van de studie die een jaar duurde ( $p < 0,01$ ).

In de studie van Eriksson et al (139, 140) werden 92 Zweedse patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve aandoening behandeld met injecties van RIS V.W. gedurende gemiddeld 43 maanden (25-58 maanden). Tijdens deze behandelingsperiode daalde het aantal ziekenhuisopnames met 23%, van 136 naar 104 ( $p = 0,014$ ) in vergelijking met dezelfde tijdsperiode zonder deze therapeutische behandeling. Per patiënt en per jaar daalde het aantal nieuwe ziekenhuisopnames met 38,1% ( $p = 0,0004$ ) en de gemiddelde duur ervan met 64,6% ( $p < 0,0001$ ). De daling van het aantal ziekenhuisopnames en van de duur ervan bij gebruik van RIS V.W. verlaagde de kostprijs voor het Zweedse gezondheidssysteem aanzienlijk: een gemiddelde besparing van ongeveer 3.500 tot 6.300 euro per patiënt per jaar naargelang de voorgeschreven dosering (respectievelijk 50mg en 25mg). Het effect van RIS V.W. op het gemiddelde aantal en de gemiddelde duur van de ziekenhuisverblijven en de ziekenhuiskosten werd in andere studies bevestigd (145-147).

Het voorschrijven van anticholinergica en concomitante geneesmiddelen kan ook extra kosten met zich meebrengen. In de studie van Welch & Snarterse (146) verlaagde de invoering van RIS V.W. de polymedicatie (van 63 naar 31%) en de toediening van anticholinergica (van 47 naar 12%) aanzienlijk.

Volgens een recente studie van Edwards et al (136) waarbij een simulatiemodel gebruikt werd, zou het voorschrijven van RIS V.W. de directe kosten bij de behandeling van schizofrenie verlagen: 397 US dollar in vergelijking met risperidone per os, 1.742 US dollar in vergelijking met olanzapine per os, en 8.328 US dollar in vergelijking met haloperidol in depotvorm. Uitgaande van het feit dat de meeste kosten die gepaard gaan met de behandeling van schizofrenie voortvloeien uit ziekenhuisopnames (26, 28), toonde het model aan dat het aantal patiënten met schizofrenie dat na 1 jaar behandeling in het ziekenhuis moest worden opgenomen wegens herval, 66% was met haloperidol in depotvorm, 41% met RIS per os en olanzapine per os en slechts 26% met RIS V.W. De gemiddelde duur van het ziekenhuisverblijf bedroeg bovendien slechts 11 dagen bij patiënten die werden behandeld met injecties van RIS V.W., tegenover 28 dagen bij een behandeling met HAL in depotvorm en 18 dagen bij behandeling met RIS per os en OLZ per os.

De kosteneffectiviteit van RIS V.W. werd ook bevestigd in de Franse studie van Llorca et al (148), die eveneens gebruik maakte van een simulatiemodel. De gemiddelde kostprijs

per patiënt voor een behandeling van 2 jaar bedroeg 13.168 euro met RIS V.W., 13.280 euro met OLZ per os en 16.910 euro met HAL in depotvorm.

Deze resultaten zijn veelbelovend. Ze tonen immers aan dat patiënten die gedurende lange tijd behandeld worden met RIS V.W., minder vaak in het ziekenhuis moeten worden opgenomen en dat RIS V.W. de behoefte aan psychiatrische zorg in een instelling en de daarmee samenhangende kosten significant verlaagt. RIS V.W. is dus een economisch bevredigende eerstelijns therapie in de verschillende gezondheidszorgsystemen die werden onderzocht.

#### **Ziprasidone**

Joyce et al (149) hebben aangetoond dat ziprasidone, in vergelijking met risperidone en olanzapine, rendabel lijkt bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve aandoening. De betere therapietrouw met ziprasidone (87% versus 79% met de andere geneesmiddelen) zou een significante besparing betekenen voor het budget van de gezondheidszorg, vooral door een daling van het aantal ziekenhuisopnames.

#### **Sertindole**

Geen gegevens beschikbaar.

### **9.3.2. Belgische studies**

Hoe zit het in België? De Hert et al (150, 151) hebben een grootschalige (7 psychiatrische ziekenhuizen) prospectieve naturalistische observatiestudie uitgevoerd bij patiënten met psychotische aandoeningen. Alle patiënten ( $n = 763$ ) werden regelmatig geëvalueerd met de PECC<sup>\*\*</sup>. Hieruit bleek dat nog vaak klassieke neuroleptica gebruikt worden, evenals vaak een combinatie wordt gegeven van oude en nieuwe antipsychotica. 28% van de patiënten kreeg een monotherapie met een klassiek neurolepticum; 22% van de patiënten kreeg klassieke neuroleptica in combinatie met een antipsychoticum van de 2e generatie; 15% van de patiënten die werden behandeld met klassieke neuroleptica, kreeg een combinatie van twee tot vijf verschillende neuroleptica. Uit de studie blijkt dat de farmaco-economische resultaten niet erg bevredigend zijn: polymedicatie en klassieke neuroleptica veroorzaken vaker bijwerkingen dan nieuwe antipsychotica, wat voor een langer ziekenhuisverblijf en dus ook een stijging van de kosten zorgt (zie ook punt 9.1).

<sup>\*\*</sup> PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) is een instrument dat onlangs werd ontwikkeld om ambulante of opgenomen psychotische patiënten te evalueren en op te volgen. Met dat instrument kunnen verschillende domeinen, die relevant zijn voor de patiënt en voor planning en evaluatie van interventies, precies en longitudinaal worden geëvalueerd.

Een recente transversale Belgische studie heeft informatie verzameld over de kosten van antipsychotica bij patiënten met schizofrenie of psychotische aandoeningen (152). De resultaten van die studie worden samengevat in **tabel 6**.

Tabel 6: Gegevens over de doseringen en de kosten van AP bij Belgische patiënten met schizofrenie of een psychotische aandoening (152).

Nieuwe AP	Gedefinieerde Dagdosering (DDD)	Gemiddelde dosering	De kosten gefactureerd per dag voor het psychiatrische ziekenhuis (in euro)
CLZ	300	407,3	2,64
OLZ	10	16,6	6,62
QUE	400	608,9	5,51
RIS	5	5,2	3,12
SERT	16	15	0 (niet in de handel)
AMI	400	538,7	3,65

Uit deze gegevens blijkt dat CLZ, RIS en AMI, in termen van directe kosten, de minst dure, en OLZ en QUE, de duurste antipsychotica uitmaken.

Lecompte & Cookson (153) hebben de efficiëntie-kostenverhouding vergeleken tussen RIS en OLZ. Deze studie heeft aangetoond dat de efficiëntie-kostenverhouding beter was met RIS in een dosering van 4-6mg dan met OLZ 15mg.

De kostenefficiëntie van RIS V.W. werd ook gedocumenteerd in de Belgische analyse van de Graeve et al (154), waarbij een simulatiemodel gebruikt werd dat het Belgische gezondheidssysteem weerspiegelt. De gemiddelde totale kostprijs per patiënt voor een behandeling van 2 jaar was 16.406 euro met RIS V.W., 17.074 euro met OLZ per os, en 21.779 euro met HAL in depotvorm.

In de Belgische e-STAR-studie (*electronic-Schizophrenia Treatment Adherence Registry*) (n = 268) (resultaten augustus 2005) (147) werd een duidelijke daling waargenomen van het aantal volledige of gedeeltelijke ziekenhuisopnames bij patiënten die intramusculaire injecties van RIS V.W. hadden gekregen de eerste 6 maanden na de introductie ervan.

Bij de vergelijking van de financiële impact van klassieke en atypische antipsychotica moet in de farmaco-economie rekening worden gehouden met de directe, indirecte en ontastbare kosten, maar ook met de comorbiditeit en de bijwerkingen die inherent zijn aan de verschillende psychotrope farmaca. Atypische antipsychotica lijken veelbelovend in vergelijking met de klassieke, maar het is nog helemaal niet duidelijk of een bepaald atypisch antipsychoticum beter is dan andere. Antipsychotica met een lange werking zouden een betere keuze zijn.

## 10. Controle van de sterkte van de economische studies

In november 1995 heeft de Belgische Vereniging voor farmaco-epidemiologie (BESPE) ten behoeve van de versors en de industrie richtlijnen gepubliceerd met een beschrijving van de methodes die moeten worden gevolgd om farmaceutische producten economisch te evalueren. Deze richtlijnen zijn het werk van het Comité voor farmaco-economie, dat samengesteld is uit universitaire experts, onafhankelijke gezondheidseconomen, vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie en vertegenwoordigers van de ziekteverzekering. Het comité heeft zich daarbij laten inspireren door de reeds bestaande richtlijnen en heeft de methodologische ontwikkelingen die in de literatuur werden teruggevonden, daarin geïntegreerd.

De inhoud van de onderstaande richtlijnen is gebaseerd op de recente richtlijnen van het Comité voor farmaco-economie (155), de huidige literatuur en enkele fundamentele werken (bv. 15) (zie ook bijlage).

### 10.1. Beschrijvende elementen van de aandoening en de behandeling in termen van volksgezondheid en gezondheidsuitgaven

Een economische evaluatie moet een beschrijvend gedeelte omvatten dat de betrokken aandoening algemeen beschrijft, alsook een samenvatting van de beschikbare epidemiologische informatie (incidentie, prevalentie, natuurlijk verloop, gevolgen voor de morbiditeit en de mortaliteit), de gebruikelijke behandeling (beschrijving van de verschillende behandelingsvormen) en een beschrijving van de aandoening in termen van volksgezondheid en uitgaven voor de gezondheidszorg (15, 25, 155). Een economische studie moet ook verheldering geven over de onderzochte populatie (patiënten), de redenen van de studie (doelstellingen), de hypothese, het type studie en de redenen van die keuze (15, 155). Dat gedeelte kan, naargelang de behoeften, min of meer worden uitgebreid (25).

### 10.2. Keuze van het vergelijkingsproduct

Een farmaco-economische evaluatie moet stoeien op een vergelijking van de kosten **en** de effecten op de gezondheid van minstens twee geneesmiddelen. De keuze van het vergelijkingsproduct is een essentiële stap. Het kan gaan om het goedkoopste geneesmiddel per gezondheidseenheid, d.w.z. het geneesmiddel dat nu het efficiëntst is (15). Die keuze moet ook rekening houden met de doelstellingen en de bestemming van de studie.

### 10.3. Gekozen perspectief

De schatting van bepaalde evaluatieparameters hangt rechtstreeks af van het gekozen perspectief. Het is dus van belang om de zienswijze(n) te preciseren die voor een bepaalde studie wordt/worden gevolgd (15, 25, 155). Verschillende perspectieven kunnen worden gekozen: de maatschappij in haar geheel, de staat, de sociale zekerheid en de ziekenfondsen (Riziv), de prestatieverstrekker (ziekenhuis, kliniek, arts ...), de patiënten zelf... Economische evaluatiestudies moeten een zo breed mogelijk perspectief hanteren. Het perspectief van de maatschappij in haar geheel (of inachtneming van alle kosten en voordelen voor alle mensen die te maken kunnen hebben met de gezondheidsinterventie in kwestie) is het beste perspectief bij een sociaaleconomische evaluatie van de programma's (15, 25, 155). Het probleem is echter dat een exhaustieve raming van de kosten soms niet mogelijk is (15).

### 10.4. Type analyse

De analysetechniek is essentieel en dat punt wordt dan ook in detail besproken in alle richtlijnen. De richtlijnen handhaven de vier analysetechnieken die klassiek worden erkend in de gezondheidseconomie: kosten-minimaliseringsanalyse (KMA), kosten-batenanalyse (KBA), kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en kosten-utiliteitsanalyse (KUA). De voorkeuren van de diverse bestaande richtlijnen worden samengevat in **tabel 7**.

In België mogen de auteurs van de studie kiezen welke van de vier erkende technieken ze willen gebruiken (18). Het type analyse moet duidelijk vermeld en gewettigd worden in het licht van het gestelde probleem en vooraan in de studie worden gepreciseerd (25, 155). Het is ook wenselijk dat de auteur zijn definitie geeft van het type studie dat hij heeft gekozen (25). Het type analyse dat het meest wordt aanbevolen door de officiële richtlijnen, is een kosten-effectiviteitsstudie. Bij een economische evaluatie en vooral in de

In ons land en inzonderheid in de psychiatrie wordt meestal geopteerd voor een kosten-effectiviteitsanalyse.

**Tabel 7: Aanbevolen type analyse naargelang het land (18).**

Aanvaarding van alle technieken	Finland, Noorwegen, Groot-Brittannië, Frankrijk, België
KMA als de klinische gelijkwaardigheid van de vergeleken behandelingen bewezen is	Australië, Canada, Italië, Duitsland
KEA	VS, Japan
KBA	Portugal
KEA of KUA	Australië, Nederland, Denemarken, Spanje, Italië, Duitsland
KBA of KUA	Canada

psychiatrie wordt meestal geopteerd voor een kosten-effectiviteitsstudie. In de Angelsaksische landen wordt, zelfs verplichtend, meer voor een kosten-utiliteitsstudie gekozen. Er worden nagenoeg geen kosten-batenstudies uitgevoerd omdat het moeilijk is een geldelijke waarde te geven aan de voordelen (156).

## 10.5. Methodologie van farmaco-economische studies

Een farmaco-economische evaluatie stoelt op een experimenteel plan dat wordt uitgevoerd volgens een aangepaste methode (pre-poststudie, gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie, gecontroleerde niet-gerandomiseerde dubbelblinde studie) of op een modelvorming. De invloed van storende factoren moet tot een minimum worden beperkt.

## 10.6. Panels van experts

In meerdere studies wordt gebruik gemaakt van panels van experts, maar is de wijze waarop die panels tot een consensus komen (bv. de DELPHI-methode), weinig transparant. Er wordt niet goed uitgelegd hoe de panels van experts zijn samengesteld. Hun bestaan wordt gewoonweg vermeld (Hansen, 2005). Evans & Crawford (157) stellen dat de voornaamste functie van experts erin bestaat om een model te bekrachtigen en dat een schatting van de waarschijnlijkheden een secundaire functie is. Als het advies van experts wordt gebruikt, vooral in het gebruiksrapport en de ramingsresultaten, moeten de studies het proces, de redenen voor hun gebruik en de gebruikte methode detailleren (31).

## 10.7. Verschillende soorten kosten die in rekening worden gebracht

Alle richtlijnen stellen dat alle kosten gedetailleerd moeten worden gepresenteerd (15, 155) zowel in fysieke als in geldelijke eenheden (155). De kosten die in beschouwing moeten worden genomen, hangen af van het perspectief van de gekozen studie (15, 155).

Een behandeling kan goedkoper lijken dan ze in werkelijkheid is als bepaalde kosten worden uitgesloten (bv. indien de

indirecte en ontastbare kosten worden uitgesloten, worden de mogelijke voordelen van de interventie overschat, hetgeen aan bod moet komen in de conclusies). Het gepubliceerde document moet de basistechniek vermelden die is gebruikt om de kosten te berekenen en te vergelijken (155).

## 10.8. Incrementele (differentiële) analyse

Een economische evaluatie moet de differentiële en niet de gemiddelde kostprijs berekenen.

## 10.9. Tijdsvoorkeur

De ideale duur is een periode die ons in staat stelt om gegevens te projecteren over de levensduur van een patiënt. Meerdere richtlijnen raden een minimumduur van 5 jaar aan voor een voorspellend informatief model. Aangezien schizofrenie een chronische aandoening is, zou een langetermijnhorizon te verkiezen zijn (156). Bij nader toezien blijken er maar enkele studies te bestaan die werden uitgevoerd over een periode van 5 jaar of langer (156).

## 10.10. Sensitiviteitsanalyse

Een sensitiviteitsanalyse is noodzakelijk om een voldoende betrouwbaarheidsinterval te kunnen toekennen aan de conclusies. Zo kan de robuustheid van de resultaten worden getest. Via dit proces wordt de sterkte van een economisch model beoordeeld door na te gaan hoe de resultaten van de studie variëren als de waarde van de sleutelvariabelen binnen een bepaald interval worden gemodificeerd (15). Een sensitiviteitsanalyse moet worden uitgevoerd om alle onzekere parameters te testen (18). Slechts enkele van de modelvormingsstudies die door Hansen werden onderzocht (31), blijken een sensitiviteitsanalyse te hebben uitgevoerd, vaak onder de vorm van verschillende scenario's. Een dergelijke sensitiviteitsanalyse tegen de achtergrond van wisselende scenario's is zeer belangrijk bij farmaco-economische studies omdat op deze wijze de betrouwbaarheid van het model en de schattingen van de waarschijnlijkheid kunnen worden getoetst.

Een sensitiviteitsanalyse kan op verschillende manieren worden uitgevoerd (15):

- univariate sensitiviteitsanalyse waarbij de waarden

van elke variabele een voor een worden gewijzigd terwijl de waarden van de andere variabelen constant worden gehouden.

- multivariate sensitiviteitsanalyse waarbij de waarden van meerdere variabelen tegelijkertijd worden gewijzigd;
- sensitiviteitsanalyse met een drempelwaarde, waarbij de waarde van een variabele wordt gewijzigd tot het punt wordt bereikt waarop het gekozen alternatief niet meer te verkiezen is boven de andere onderzochte alternatieven.

## 10.11. Actualisering van de kosten en de gunstige effecten

Als de kosten en de gunstige effecten van een farmaco-economische analyse vaste vorm aannemen na een lange periode (> 1 jaar), moeten ze worden geactualiseerd.

$$W_a = \sum_{t=1}^N W_t (t)/(1+r)^t$$

Wa: actuele waarde van een stroom toekomstige kosten en effecten;  
 Wt = waarde van de kosten en effecten op tijdstip t;  
 r: verdisconteringsvoet

Actualisering van de kosten en de gunstige effecten betreft de vraag wat een effect of kosten op een tijdstip t1 betekenen in verhouding tot hetzelfde effect of dezelfde kosten op dit ogenblik of tijdstip t0. In de economie is het gebruikelijk om de gegevens te actualiseren omdat beslissingnemers in het algemeen een tijdsvoorkeur hebben voor het heden. In farmaco-economische studies moeten de toekomstige kosten en voordelen worden geactualiseerd (= herleid of verdisconteerd worden naar hun actuele waarde) om rekening te houden met deze voorkeur voor het heden (15). De formule voor de actualisering van de toekomstige kosten en voordelen is:

De verdisconteringsvoeten die wereldwijd worden aanbevolen, liggen tussen 3 en 6%, met 5% als de meest gebruikte. De variaties (tussen 0 en 8%) moeten worden getest door middel van een sensitiviteitsanalyse (18). Op de geactualiseerde cijfers moet systematisch een sensitiviteitsanalyse worden uitgevoerd om de kracht van de bekomen conclusies te testen (met inbegrip van een actualisering van 0%, dus een evaluatie zonder actualisering) (25). Voor de actualisering van de toekomstige kosten en voordelen raadt de BESPE (158) een verdisconteringsvoet aan van 5%, hetzelfde percentage dus als dit voorgesteld in de Australische en de Canadese richtlijnen.

Waar het voor zich spreekt dat toekomstige kosten worden verdisconteerd, bestaat er geen consensus of men al dan niet effecten dient te actualiseren (15). Meestal worden echter zowel de kosten als de effecten geactualiseerd en worden de resultaten gepresenteerd voor en na actualisering (18).



Het Collège français des économistes de la santé (25) raadt aan om de kosten en de effecten met eenzelfde percentage te actualiseren tenzij studies voorhanden zijn die aangeven dat de voorkeur voor het heden van de gezondheidseffecten en de kosten verschilt.

## 10.12. Storende factoren

Volgens een onderzoek van Hansen (31) wordt in modelvormingsstudies zelden rekening gehouden met storende variabelen (bij schizofrenie zijn dat: therapietrouw, herval, 'uit het oog verloren', verandering van behandeling of van instelling). Bij de evaluatie van de kosten/economische aspecten zou de structuur van het beslissingsmodel dat wordt toegepast op schizofrenie, alle vertekende sleutelvariabelen moeten omvatten. Maar zelfs in die omstandigheden mag niet uit het oog worden verloren dat de sociale rehabilitatie een sterke impact zal hebben op die factoren en zelfs een even sterke invloed zou kunnen hebben op de resultaten als de medicamenteuze behandeling alleen. Bovendien worden andere factoren zoals de structuur van het model, het type studie, de duur, het gebruik van een panel van experts en de sensitiviteitsanalyse niet stelselmatig gepreciseerd of gebruikt.

## 10.13. Wetenschap of marketing

Studies worden vaak uitgevoerd door de industrie. Daarom moet worden vermeld of de auteurs banden hebben met een of andere firma en moeten de financieringsbronnen worden vermeld (25, 155).

Objectief gezien zou het ideale model een model zijn dat de dagelijkse praktijk weerspiegelt. Er bestaat momenteel echter nog geen model dat de gouden standaard vormt. Alle modellen zijn gebaseerd op hypothesen die vaak niet worden gevalideerd, noch a priori, noch a posteriori.

## 11. Economische impact van de klinische farmacie: mogelijkheden in België

Het concept van klinische farmacie verwijst naar een nieuwe farmaceutische praktijk die gericht is op de patiënt. Een klinisch apotheker heeft een extra opleiding gevolgd in fundamentele farmacologie (onderzoek in het lab van de werkingsmechanismen van geneesmiddelen) en therapeutische farmacologie (studie van de farmacokinetiek en de werking van geneesmiddelen bij de mens). Zijn eerste doelstelling is om een zo doeltreffend en veilig mogelijk gebruik van geneesmiddelen te verzekeren. Dat betekent een correcte

dosering, een correct toedieningschema, een correcte behandelingsduur en een beperking van de bijwerkingen. Een tweede doelstelling, die samenhangt met de eerste, is zorgen voor een optimaal gebruik van de geneesmiddelen om de totale kostprijs ervan te verlagen (159). Klinische apothekers hebben geenszins tot doel om de arts te vervangen of een gedeelte van diens functies over te nemen. Volgens Spinewine (159) zijn ze er om een meerwaarde te geven op het vlak van kwalitatief gebruik van geneesmiddelen.

De klinische apotheker vervangt de arts niet, maar moet toezien op een zo doeltreffend en veilig mogelijk gebruik van geneesmiddelen en op een optimaal gebruik van de geneesmiddelen om de totale kostprijs ervan te verminderen.

In Noord-Amerika en Engeland zijn klinische apothekers al jaren actief. Meerdere observatiestudies van Bond (160-162) hebben de verwachte klinische en economische effecten bewezen. Zo hebben deze studies aangetoond dat de klinische farmacie een economische impact heeft in de Verenigde Staten: ze levert een besparing op van 5,1 miljard dollar per jaar. Een dergelijke observatiestudie bewijst evenwel niet dat er een oorzakelijk verband is tussen beiden (159).

De klinische farmacie is een domein dat in België nog maar weinig wordt geëxploiteerd in tegenstelling tot de Angelsaksische landen. In een beschouwend artikel uit 2006 hebben Spinewine et al. de rol onderzocht die een apotheker zou kunnen spelen in de zorgeenheid van een ziekenhuis en dat in de context van de bestaande gezondheidszorg in België (163).

## 12. Referentiet terugbetaling en controle van het voorschrift in België

De Belgische regering heeft maatregelen genomen om de gezondheidszorg te rationaliseren. Op **1 juni 2001** is het systeem van de referentiet terugbetaling in werking getreden. Op die manier wil de overheid het voorschrijven van goedkopere geneesmiddelen aanmoedigen. De algemene regel is: stimuleren om goedkopere geneesmiddelen voor te schrijven en de recentere en dus duurdere geneesmiddelen reserveren voor behandelingen waarvoor geen goedkope alternatieven bestaan. Gevolg: de patiënt zal minder remgeld moeten betalen, als de arts een goedkoop geneesmiddel voorschrijft (doorgaans een generiek of een 'kopie').

Op **1 juli 2005** werd het systeem van referentiet terugbetaling gewijzigd. Wat de gevolgen voor het voorschrift

betreft, kunnen we twee groepen geneesmiddelen onderscheiden:

### 1. Geneesmiddelen zonder supplement bij het remgeld

- de 'goedkope' geneesmiddelen
  - de generieke geneesmiddelen
  - de 'kopieën'
  - de oorspronkelijke specialiteiten die zijn opgenomen in het systeem van referentiet terugbetaling, waarvan de firma de prijs heeft verlaagd tot het niveau van de vergoedingsbasis van de referentiemiddelen (de prijs van de generieken) en waarvoor de patiënt dus geen supplement hoeft te betalen.
- de geneesmiddelen die geen deel uitmaken van de groep 'goedkope geneesmiddelen', maar waarvoor geen supplement bij het remgeld hoeft te worden betaald, bijvoorbeeld omdat er geen 'goedkoop' alternatief met hetzelfde actief bestanddeel bestaat.

Op de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) worden die eerste groepen aangeduid met een groene cirkel met een zwarte lijn erdoor.

- de geneesmiddelen die op stofnaam worden voorgeschreven, ook als er geen generiek product of geen kopie bestaat, worden sinds **1 april 2006** beschouwd als een goedkoop voorschrift.

### 2. Geneesmiddelen met supplement bij het remgeld

- De volgende producten worden binnen het profiel van de voorschrijvende arts beschouwd als een 'duur' voorschrift:
  - De originele specialiteiten die in het systeem van referentiet terugbetaling zijn opgenomen en waarvan de prijs niet met 30% werd verlaagd tot het niveau waarop de terugbetaling wordt berekend, en waarvoor dus een hoger remgeld moet worden betaald.
  - De originele specialiteiten die niet zijn opgenomen in het systeem voor referentiet terugbetaling en waarvan er nog geen generieke kopie bestaat.

Op de website van het BCFI worden ze aangegeven met een blauwe of oranje cirkel met daaronder een zwarte streep.

Het systeem van referentiet terugbetaling heeft als gevolg dat het remgeld voor de patiënt niet sterk stijgt als de arts een generiek geneesmiddel of een kopie voorschrijft. Indien de arts echter een originele specialiteit voorschrijft, moet de patiënt soms een hoger remgeld betalen. De fabrikant van een origineel geneesmiddel heeft echter de mogelijkheid om zijn prijs te verlagen. Om een overzicht te geven van de geneesmiddelen waarvoor goedkopere terugbetaalde alternatieven bestaan, hebben het Riziv (Rijksinstituut



voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) en het BCFI een zoekprogramma ontwikkeld dat online kan worden geraadpleegd. Per geneesmiddel wordt het gedeelte vermeld dat door de patiënt zelf moet worden betaald.

In de toekomst zal voor elke arts worden nagegaan in welke mate hij probeert rekening te houden met de prijs, wanneer hij terugbetaalde geneesmiddelen voorschrijft. Daarvoor zal vanaf **1 april 2006**, telkens per periodes van 6 maanden, de hoeveelheid 'goedkope geneesmiddelen' die hij heeft voorgeschreven in percentage van het totaal aan voorgeschreven geneesmiddelen, worden gecontroleerd. Deze hoeveelheden worden uitgedrukt in DDD (defined daily doses, aantal doses per dag). Het koninklijk besluit van 17 september 2005 (Belgisch Staatsblad van 27 september 2005) bepaalt het percentage 'goedkope geneesmiddelen' dat de verschillende specialismen moeten behalen. Voor psychiaters is dat percentage 21%. Artikel 73 §2 voorziet dat artsen die het minimumpercentage van DDD van goedkope geneesmiddelen niet halen op hun totaal van terugbetaalde geneesmiddelen in DDD in de periode van 1 april 2006 tot en met 30 september 2006, door de DGEC (Dienst geneeskundige evaluatie en controle) zullen worden geëvalueerd volgens de procedure die wordt beschreven in artikel 141, 62 van de wet over de veiligheid van informaticasystemen.

## 12. 1. Kritieken

### 12.1.1. Het absurde van het classificatiesysteem

Het **systeem van anatomische, therapeutische en chemische classificatie** (ATC) van de WGO wordt gebruikt om geneesmiddelen te klasseren. In dat systeem worden de geneesmiddelen opgesplitst in verschillende groepen naargelang het orgaan of het systeem waarop ze inwerken, en/of hun therapeutische en chemische kenmerken. De antipsychotica worden ingedeeld in de

moet het bloedbeeld regelmatig worden gecontroleerd (risico van agranulocytose). De antipsychotica van klasse N05AH zijn dus niet onderling uitwisselbaar. Die opmerking geldt bovendien voor alle klassen en wel om de volgende redenen. In alle klassen van antipsychotica zitten klassieke neuroleptica en nieuwe antipsychotica. Het is bekend dat de nieuwe antipsychotica over het algemeen doeltreffender zijn, beter worden verdragen en significant minder zware extrapiramidale verschijnselen veroorzaken dan de oude neuroleptica. Bij vergelijking van de klassen N05AH, N05AL en N05AX (**Tabel 8**) zit in een van die klassen geen generiek. Gevolg: het remgeld dat de patiënt, die een bepaald antipsychoticum inneemt, moet betalen, blijft hetzelfde als de arts een antipsychoticum van een klasse zonder generiek voorschrijft, maar zal stijgen als de arts een antipsychoticum voorschrijft uit een klasse die een generiek bevat (De Hert et al, persoonlijke mededeling). Het wordt al helemaal absurd wetende dat geneesmiddelen die op stofnaam worden voorgeschreven, in het profiel worden beschouwd als 'goedkoop voorschrijf'. Als diezelfde geneesmiddelen worden voorgeschreven op naam van de specialiteit, worden ze als een 'duur voorschrijf' beschouwd.

### 12.1.2. Generieken: gelijk aan het origineel of niet?

Gezien de huidige explosie van de kosten voor de gezondheidszorg worden generieken door de Belgische overheid beschouwd als een doeltreffend middel om de kosten in te dijken. Daarom wordt hun gebruik sterk aangemoedigd in het Belgische systeem van referentierugbetaling.

Als het patent van een oorspronkelijke stof vervalt, kunnen andere fabrikanten het werkzame bestanddeel in de handel brengen onder een andere naam (164). Het generieke geneesmiddel moet **hetzelfde of dezelfde werkzame bestanddelen** bevatten (164) en moet **dezelfde dosering, dezelfde galenische vorm, dezelfde wijze van toediening en dezelfde indicaties** hebben als het

zijn **bio-equivalent** als hun biologische beschikbaarheid (snelheid en hoeveelheid) na toediening van eenzelfde molaire dosis zo vergelijkbaar zijn dat ze in werkelijkheid dezelfde effecten geven, zowel de gewenste als de niet-gewenste. Die gegevens worden geëvalueerd met wetenschappelijk aanvaarde statistische methoden. De gemiddelden van de farmacokinetische parameters (AUC, Cmax, Tmax) (**Figuur 1, Tabel 9**) van de twee geneesmiddelen worden vergeleken. Het bewijs van bio-equivalentie is geleverd als de betrouwbaarheidsintervallen van die kinetische parameters binnen het bereik van **80-125%** liggen. In de praktijk betekent dit dat twee producten bio-equivalent zijn als het verschil tussen de kinetische parameters kleiner is dan 10%. **Generieken** worden dus gedefinieerd als **imitaties** van originele preparaten.

Tabel 9: Definities.

- **Bio-equivalentie:** twee geneesmiddelen worden als bio-equivalent beschouwd als tests aantonen dat er geen significant verschil is in hun **biologische beschikbaarheid**, d.w.z. de snelheid waarmee een werkzaam bestanddeel beschikbaar wordt op de plaats van werking en de hoeveelheid werkzaam bestanddeel die er wordt teruggevonden.
- **Werkzaam bestanddeel:** actieve stof van een geneesmiddel die verantwoordelijk is voor het therapeutische effect.
- **Galenische vorm:** presentatie van het geneesmiddel.
- **AUC:** de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel in functie van de tijd, parameter die de mate van absorptie meet.
- **Cmax:** de maximale plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel
- **Tmax:** tijd nodig om de Cmax te bereiken, het tijdstip waarop de maximale plasmaconcentratie wordt gemeten, parameter die de snelheid van absorptie van het werkzame bestanddeel weergeeft.

Tabel 8: Antipsychotica ingedeeld in de groepen N05AH, N05AL, N05AX.

N05AH: diazepinen, oxazepinen en thiazepinen	N05AL: benzamiden	N05AX: andere antipsychotica
Loxapine	Sulpiride	Prothipendyl
Clozapine	Sultopride	Risperidone
Olanzapine	Tiapride	Clotiapine
Quetiapine	Remoxipride	Mosapramine
	Amisulpride	Zotepine
	Veraliprid	

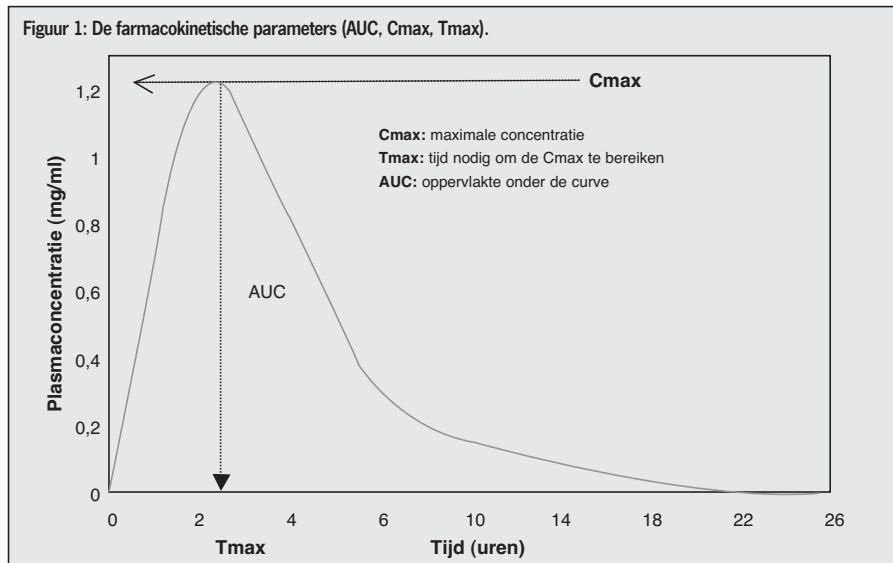
volgende groepen: N05AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AL, AN, AX (zie ook **tabel 8**).

In klasse N05AH zit een generiek: clozapine Bexal. Over het algemeen nemen de artsen echter aan dat clozapine geen eerstelijns therapie is en moet worden voorbehouden voor patiënten met een refractaire schizofrenie. Bovendien

originele geneesmiddel; het moet dezelfde concentraties geven in het lichaam als het originele geneesmiddel (de **biologische beschikbaarheid** moet dus **gelijk** zijn). De biologische beschikbaarheid verwijst naar de hoeveelheid geneesmiddel die in het lichaam wordt geabsorbeerd, en de snelheid waarmee dat gebeurt. Twee geneesmiddelen

Specialiteiten die eenzelfde werkzaam bestanddeel in dezelfde galenische vorm bevatten, hebben evenwel nog niet dezelfde biologische beschikbaarheid. Factoren zoals de aanwezigheid van bepaalde adjuvantia en de wijze van fabricatie kunnen immers een invloed hebben op de absorptie en dus de biologische beschikbaarheid (164).

In de literatuur zijn gevallen bekend van flagrante ongelijkwaardigheid bij geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster (de doeltreffende dosering ligt dicht bij de dosering die bijwerkingen veroorzaakt) zoals anti-epileptica. Bovendien is het bewezen dat waakzaamheid geboden is bij toediening van generieken aan bepaalde patiënten (bv. patiënten die allergisch zijn voor bepaalde hulpstoffen) (164).



### 12.1.3. Schizofrenie, therapietrouw en generieken

Bij schizofrenie kunnen een gebrekkig ziekteinzicht, de cognitieve disfunctie, een gebrekkige therapietrouw en het ongestructureerde leven van sommige patiënten de substitutie van een originele substantie door een generiek bemoeilijken (164).

De therapietrouw is een belangrijk element bij de doeltreffendheid van geneesmiddelen in het algemeen en van antipsychotica in het bijzonder. De therapietrouw hangt gedeeltelijk af van de tolerantie van de behandeling. De bijwerkingen, en vooral de extrapiramidale symptomen (EPS), worden vaak beschouwd als een belangrijke verklaring voor een slechte therapietrouw. Hoewel ze als bio-equivalent worden beschouwd, kan een generiek antipsychoticum na toediening van eenzelfde dosis een hogere Cmax geven dan het originele geneesmiddel, wat dus het risico van bijwerkingen verhoogt.

Bij schizofrene patiënten kunnen sommige klinische elementen een negatieve invloed hebben op de therapietrouw: de conceptuele desorganisatie, de vijandigheid en de wanen. Bij achtervolgingswanen bijvoorbeeld kan de vervanging van een origineel geneesmiddel door een generiek in een vijandige sfeer worden ervaren als een beangstigende bedreiging van vergiftiging (164).

### 12.1.4. Bio-equivalentie van generieken bij schizofrenie

Er werd weinig onderzoek verricht naar de bio-equivalentie van generieken bij schizofrenie. Enkel voor amisulpride en clozapine bestaan er 'generieken' en de literatuur die producten van verschillende fabrikanten vergelijkt, geeft geen afdoend antwoord op de vraag of een verandering van vorm (origineel  $\rightarrow$  generiek) van clozapine een klinische verslechtering met zich zou kunnen brengen. Volgens sommige studies (165, 166) kan een verandering significante

negatieve gevolgen hebben: herval, noodzaak tot ziekenhuisopname (165) of verergering van de symptomen (166). In de meeste studies (167-171) werd geen significant verschil waargenomen. De resultaten moeten echter met de nodige omzichtigheid worden geïnterpreteerd gezien het gebrek aan een vergelijkingsgroep (169), de aanwezigheid van een klein aantal patiënten (165, 166), of het retrospectieve karakter van de gegevens (bv. 171).

**De financiële impact van de generieken moet ook rekening houden met het geheel van de kosten: directe, indirecte en ontastbare.**

In het licht van wat voorafgaat, kunnen we besluiten dat als generieken op therapeutisch vlak niet equivalent zijn, het zou kunnen dat de doelstelling, zijnde besparingen voor het gezondheidssysteem, niet wordt bereikt (herval, nieuwe ziekenhuisopnames).

## 13. Forfaitarisering van de farmaceutische specialiteiten in de ziekenhuizen

Voor juli 2006 was het Belgische systeem om ziekenhuis-

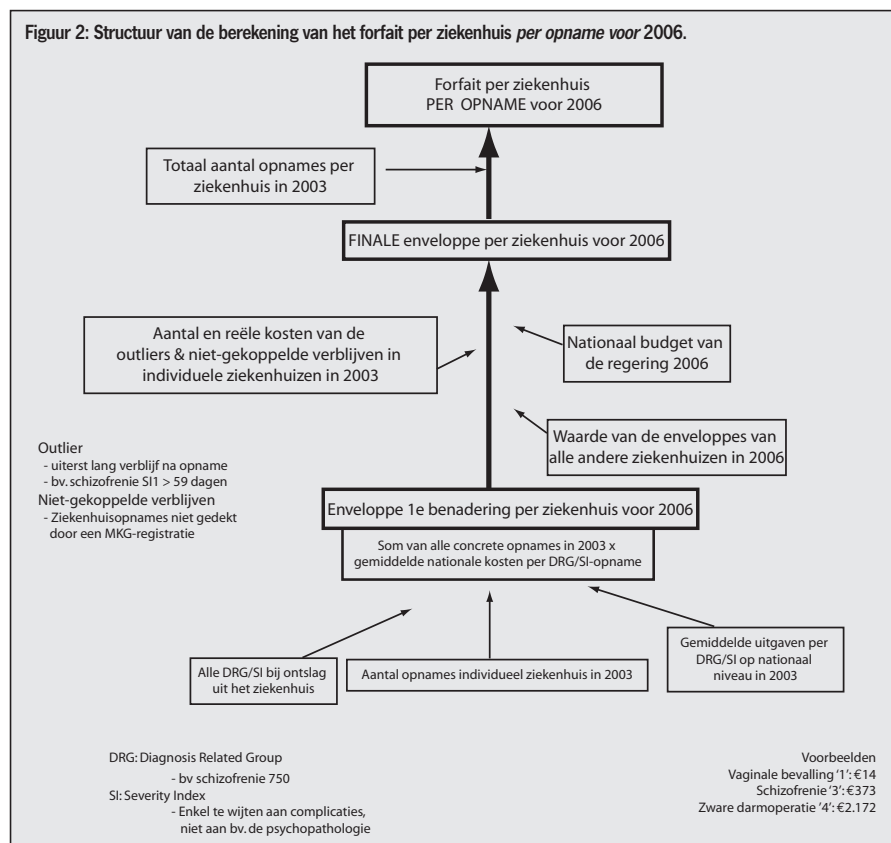
geneesmiddelen te financieren uniek in vergelijking met dat van de meeste andere Europese landen (bv. Frankrijk, Duitsland, Zwitserland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk). Die landen zijn, weliswaar tegen een uiteenlopende snelheid, geëvolueerd in de richting van een **prospectieve ziekenhuisfinanciering per aandoening**: het ziekenhuis krijgt een forfaitair bedrag per patiënt per aandoening, dat alle kosten moet dekken, inclusief deze van de geneesmiddelen (**een all-in systeem**). België was het enige land waar de financiering per aandoening **gefragmenteerd** en retrospectief gebeurde. Kortom, in België werden alle ziekenhuisgeneesmiddelen (met uitzondering sinds 1997 van de antibiotica die worden voorgeschreven om postoperatieve infectieuze complicaties te voorkomen) retrospectief per voorschrift terugbetaald.

Sinds 1 juli 2006 passen de algemene ziekenhuizen (die minstens een C-, D- en/of E-dienst hebben, maar niet de psychiatrische ziekenhuizen) een systeem toe van forfaitaire terugbetaling van de toegediende farmaceutische specialiteiten per verblijf, ongeacht het reële verbruik (zie KB 16 mei 2006). Het forfait van farmaceutische specialiteiten (met uitzondering van diegene die worden vermeld in de lijst met exclusies en radio-isotopen) voor elk ziekenhuis wordt berekend uitgaande van de **gemiddelde nationale kosten per APR-DRG** (All Patient Refined - Diagnosis Related Groups) **en volgens de graad van ernst**. De gemiddelde kosten worden eenmaal per jaar vastgelegd door een koppeling van alle medische gegevens en alle financiële gegevens van de ziekenhuisverblijven van een bepaald jaar (= de MKG-SHA-gegevens, de gegevens afkomstig van de minimale klinische gegevens en anonieme ziekenhuisverblijven). Het betreft enkel de klassieke verblijven (m.a.w. minstens een nacht in het ziekenhuis). De forfaits voor de periode van 1 juli 2006 tot 30 juni 2007 werden bepaald op basis van de verblijven van het jaar 2003 (= referentiejaar voor 2006/2007).

Het koninklijk besluit van 16 mei 2006 met betrekking tot de bepaling van het forfait dat aan de ziekenhuizen wordt toegekend voor de terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten, voorziet dat verblijven die als 'outliers' worden beschouwd, op nationaal niveau niet zullen worden

**Tabel 10: Geheel van de patiënten met een psychiatrische diagnose opgenomen in algemene ziekenhuizen**

Rang	Klasse	N opnames in 2002	% budget forfait
1	Cardiovasculair systeem	196.710	14,4%
2	Ademhalingsstelsel	123.357	12,3%
3	Spijsverteringsstelsel	176.265	11,9%
22	Psychische aandoeningen (in niet-A, niet-C- en niet-D-diensten)	37.037	0,9%
25	Psychiatrie (in A-diensten)	35.311	0,5%



meegeteld. 'Outliers' volgens APR-DRG en de graad van ernst zijn verblijven die langer duren dan  $Q3 + 2 * (Q3 - Q1)$ , waarbij Q1 en Q3 de respectieve waarden zijn van het eerste en het derde kwartiel van de distributie van de duur van de ziekenhuisverblijven. Op grond van de nationale gemiddelden per APR-DRG en de graad van ernst berekent het Riziv de individuele enveloppe van het ziekenhuis. Die individuele enveloppe wordt berekend in meerdere fasen (**Figuur 2**). De onderstaande tabel toont het aandeel van psychiatrische aandoeningen.

Slechts bij 1,4% van de patiënten die in een algemeen ziekenhuis worden opgenomen, wordt een psychiatrische diagnose vastgesteld.

Een politiek van forfaitarisering van de uitgaven voor geneesmiddelen in het ziekenhuis is bedoeld om de groei van die uitgaven in een context van een deficit van de openbare financiën beter onder controle te houden en de ziekenhuizen aan te zetten tot meer efficiëntie. Als een ziekenhuis meer uitgeeft dan het referentiebedrag in een van de groepen van referentieaandoeningen, zal het worden gestraft en moet het een deel van de financiële verantwoordelijkheid op zich nemen. Daarom wordt het nieuwe systeem niet door alle ziekenhuisartsen enthousiast verwelkomd. Ze vrezen dat de forfaitarisering van de farmaceutische specialiteiten in de ziekenhuizen uitmondt in een extreme beperking van hun therapeutische mogelijkheden en dat het forfait de uitgaven onvoldoende dekt. De toekomst zal uitwijzen of die vrees gegrond is.

## 14. Conclusie

Bij de interpretatie van de gegevens moet steeds rekening worden gehouden met de individuele specificiteit van het land dat in beschouwing wordt genomen. In dat kader blijken de nieuwe antipsychotica de totale kostprijs voor de behandeling te verlagen in vergelijking met de klassieke neuroleptica en blijkt een langwerkende formule beter te zijn dan orale geneesmiddelen. RIS onder de vorm van een langwerkend preparaat zal een flinke besparing opleveren voor het gezondheidsbudget dankzij een daling van het aantal dure interventies zoals lange en frequente ziekenhuisopnames.

Gezien de huidige explosie van de kosten voor de gezondheidszorg beschouwen de overheden generieken als een doeltreffend middel om de kosten in te dijken. Daarom wordt het gebruik ervan sterk aangemoedigd in het systeem van referentietrugbetaling in België. Toch blijken specialiteiten die eenzelfde werkzaam bestanddeel in dezelfde galenische vorm bevatten, niet per se therapeutisch equivalent te zijn.

## Bijlage: Controle van de sterkte van de economische studies

1. Beschrijvende elementen van de aandoening en de behandeling in termen van volksgezondheid en gezondheidsuitgaven:

- algemene beschrijvende elementen van de aandoening;

- de epidemiologie (incidentie, prevalentie, natuurlijk verloop, gevolgen in termen van morbiditeit en mortaliteit);
- gebruikelijke behandelingen (beschrijving van de verschillende behandelingsvormen);
- beschrijving van de aandoening in termen van volksgezondheid en gezondheidsuitgaven;
- betrokken populatie (patiënten);
- redenen van de studie (doelstellingen);
- de hypothese;
- type studie en redenen van die keuze.

2. Keuze van het vergelijkingsproduct

- Vergelijking van de kosten **en** effecten op de gezondheid van minstens twee geneesmiddelen.
- Vergelijkingsproduct: het goedkoopste geneesmiddel per gezondheidseenheid, d.w.z. het geneesmiddel dat momenteel het doeltreffendst is.

3. Gekozen perspectief

- Een zo breed mogelijk perspectief: het perspectief van de maatschappij in haar geheel is het beste perspectief bij een sociaaleconomische evaluatie van de programma's.

4. Type analyse

- Vier erkende analysetechnieken: kosten-minimaliseringsanalyse (KMA), kosten-batenanalyse (KBA), kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en kosten-utiliteitsanalyse (KUA). De officiële richtlijnen raden meestal een kosten-effectiviteitsanalyse aan.
- Het gekozen type analyse moet duidelijk vermeld en gewettigd worden in het licht van het gestelde probleem en vooraan in de studie worden gepreciseerd.

5. Methodologie van farmaco-economische studies

- Een farmaco-economische evaluatie moet stouwen op:
  - een experimenteel plan uitgevoerd volgens een geschikte methode (pre-poststudie, gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie, gecontroleerde niet-gerandomiseerde dubbelblinde studie) of;
  - op een modelvorming.
- De invloed van storende variabelen moet tot een minimum worden beperkt.

6. Panels van experts

- Hoe die panels tot een consensus komen.
- Hoe die panels van experts zijn samengesteld.
- De studies moeten het proces, de redenen van hun gebruik en de gebruikte methode in detail beschrijven.

7. Verschillende soorten kosten die in rekening worden gebracht

- Alle kosten moeten in detail worden gepresenteerd zowel in fysieke als in geldelijke eenheden.
- De kosten die de studie moet evalueren, hangen af van het perspectief van de studie.
- Het gepubliceerde document moet de basismethode

beschrijven waarmee de kosten werden berekend en vergeleken.

#### 8. Incrementele (differentiële) analyse

- Een economische evaluatie moet de differentiële en niet de gemiddelde kosten berekenen.

#### 9. Tijdshorizon

- Een periode van 5 jaar of langer.

#### 10. Sensitiviteitsanalyse

- Noodzakelijk om een voldoende betrouwbaarheidsinterval te kunnen toekennen aan de conclusies. Zo kan de sterkte van de resultaten worden getest.
- Kan op verschillende manieren worden uitgevoerd:
  - univariate sensitiviteitsanalyse;
  - multivariate sensitiviteitsanalyse;
  - sensitiviteitsanalyse met een drempelwaarde.

#### 11. Actualisering van de kosten en de gunstige effecten

- Als de kosten en de effecten van een farmaco-economische analyse vaste vorm krijgen na een lange periode (> 1 jaar), moet een actualisering worden uitgevoerd.
- De verdisconteringsvoet die door de BESPE (*Belgian Society for Pharmacoeconomics*, 1995) wordt aanbevolen, is 5%.
- Een sensitiviteitsanalyse moet steeds worden uitgevoerd om de kracht van de bekomen conclusies te testen (met inbegrip van een actualisering van 0%, dus een evaluatie zonder actualisering)
- De kosten en de effecten met eenzelfde percentage actualiseren tenzij studies voorhanden zijn die aangeven dat de voorkeur voor het heden van de gezondheidseffecten en de kosten verschilt.

#### 12. Storende factoren

- Bij de evaluatie van kosten/economische aspecten zou de structuur van het beslissingsmodel dat wordt toegepast op schizofrenie, alle belangrijke vertekende variabelen moeten omvatten. Bij schizofrenie zijn dat: therapietrouw, herval, "uit het oog verloren", verandering van behandeling, verandering van instelling.

#### 13. Wetenschap of marketing

- Er moet worden vermeld of de auteurs banden hebben met een of andere firma en ook de financieringsbronnen moeten worden vermeld

#### Referenties

1. Hamann J, Leucht S, Kissling W. Are the second-generation antipsychotics cost-effective? A critical review on the background of different health systems. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(1):18-26.
2. Aronson SM. Cost-effectiveness and quality of life in psychosis: the pharmacoeconomics of risperidone. *Clin Ther* 1997;19(1):139-47.
3. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A comparison of olanzapine and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 1998;13(5 Pt 2):575-88.
4. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 3):3-7.

5. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:4-6.
6. Lindstrom E, Binglefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000;18(2):106-24.
7. Awad GA, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(13):877-93.
8. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Directe behandelkosten van schizofrenie in België. *Arch Public Health* 1997;55:221-9.
9. De Hert M, Thys E, Peuskens J. The costs of schizophrenia. *Acta Psychiatr Belg* 1998;98 (Suppl 1):9-16.
10. Voruganti LN, Awad AG, Oyewumi LK, Cortese L, Zirul S, Dhawan R. Assessing health utilities in schizophrenia. A feasibility study. *Pharmacoeconomics* 2000;17(3):273-86.
11. Tunis SL, Ascher-Svanum H, Stensland M, Kinon BJ. Assessing the value of antipsychotics for treating schizophrenia: the importance of evaluating and interpreting the clinical significance of individual service costs. *Pharmacoeconomics* 2004;22(1):1-8.
12. Revicki DA. Pharmacoeconomic evaluation of treatments for refractory schizophrenia: clozapine-related studies. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 (Suppl 1):7-11.
13. Crochard-Lacour A, LeLorier J (2000). Introduction à la pharmacoeconomie. Les Presses de l'Université de Montréal.
14. Postma MJ, Rutten WJM, Vries CD de. Farmaco-economisch onderzoek. *Pharm Weekbl* 2001;136:542-5.
15. Simoens S (2005). Farmaco-economie. Acco Leuven.
16. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (1998). Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Economica, Paris.
17. Briffault X. Un ouvrage de référence de M.F. Drummond et al.: «méthodes d'évaluation économique des programmes de santé». *Bulletin de la fédération française de psychiatrie*, juin 2005, n° 45.
18. Baron F (2000). Recommandations pharmacoeconomiques: Situation actuelle, impact et perspectives futures Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon I, faculté de pharmacie. Institut des sciences pharmaceutiques et biologiques.
19. Neumann PJ. Methods of cost-effectiveness analysis in the evaluation of new antipsychotics: implications for schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 3):9-15.
20. Levin HM, McEwan PJ (2001). Cost-effectiveness analysis. Methods and applications (2nd ed.). Sage Publications, Inc.
21. Rey JA. Antipsychotic therapy: a pharmacoeconomic perspective. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(22 Suppl 8):S5-9.
22. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989;262:2879-86.
23. Mamelok RD (2000). Drug discovery and development. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW. Melmon and Morrell's clinical pharmacology basic principles in therapeutics (4th Ed.) (pp. 1289-1305). McGraw-hill Medical Publishing Division.
24. WHO (2003). Introduction to drug utilization research. World Health Organization.
25. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. <http://perso.wanadoo.fr/ces/>
26. Shaw JW. Economic evaluations of olanzapine and risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(14):1366-75.
27. Launois R. Evaluation médicoéconomique en psychiatrie. *Encycl Méd Chir, Psychiatrie* 2003;37-860-A-15, 12p.
28. Awad AG, Voruganti LP. Cost-utility analysis in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 3):22-6.
29. Kopec J, Williams J, To T, Austin PC. Cross-cultural comparisons of health status in Canada using the Health Utilities Index. *Ethn Health* 2001;6(1):41-50.
30. Furlong, William, David Feeny, George W. Torrance, Charles Goldsmith, Sonja DePauw, Michael Boyle, Margaret Denton, and Zenglong Zhu, "Multiplicative Multi-Attribute Utility Function for the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) System: A Technical Report," McMaster University Centre for Health Economics and Policy Analysis Working Paper No. 98-11. <http://www-fhs.mcmaster.ca/hug/hui3.htm>
31. Hansen K (2005a). L'économie de la santé en psychiatrie: quelles méthodologies en 2005. *Bulletin de la fédération française de psychiatrie*, juin 2005, n° 45.
32. Pliskin JS, Shepard DS, Weinstein MC. Utility functions for life years and health status. *Operation Res* 1980;28:206-23.
33. Duru G, Auray JP, Beresniak A, Lamure M, Paine A, Nicoloyannis N. Limitations of the methods used for calculating quality-adjusted life-year values. *Pharmacoeconomics* 2002;20(7):463-73.
34. Moatti JP, Auquier P, Le Coroller AG, Macquart-Moulin G. QALYS or not QALYS: that is the question? *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43(6):573-83.
35. Mehrez A, Gafni A. Quality adjusted life years, utility theory and healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 1989;9(2):142-9.
36. Keks NA. Impact of newer antipsychotics on outcomes in schizophrenia. *Clin Ther* 1997;19(1):148-58.
37. Lindstrom E, Binglefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000;18(2):106-24.
38. Herroelen L. Pharmacoeconomie de la migraine. *Neurone* 2002;7(6):185-9.
39. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 10:50-4.
40. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E. An economic evaluation of schizophrenia—1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(5):196-205.
41. Guest JF, Cookson RF. Cost of schizophrenia to UK Society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 1999;15(6):597-610.
42. Andrews G, Hall W, Goldstein G, Lapsley H, Bartels R, Silove D. The economic costs of schizophrenia. Implications for public policy. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(6):537-43.
43. Janssen Cilag. News release 10 February 2004. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=116698>.
44. Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero JL, Knudsen HC, Becker T; EPSILON. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. *European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Acta Psychiatr Scand* 2002;105(1):42-54.
45. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P. Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11(6):578-94.
46. Foster RH, Goa KL. Risperidone. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1998;14(1):97-133.
47. Garattini L, Rossi C, Tediosi F, Cornaggia C, Covelli G, Barbuti C, Parapatienini F. Direct costs of schizophrenia in Italian community psychiatric services. *Pharmacoeconomics* 2001;19(12):1217-25.
48. Garattini L, Barbuti C, Clemente R, Cornago D, Parapatienini F; Study Group SCORE. Direct costs of schizophrenia and related disorders in Italian community mental health services: a multicenter, prospective 1-year followup study. *Schizophr Bull* 2004;30(2):295-302.
49. Knapp M. Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:509-18.
50. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, Frattura L, Percudani M, Racagni G. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia. *Health Policy* 2000;51(1):1-18.
51. Rouillon F, Dansette GY, Le Floch C. Etude de la prise en charge thérapeutique des schizophrènes et de son coût. *L'encéphale* 1994;20:303-9.
52. Evers SM, Ament AJ. Costs of schizophrenia in The Netherlands. *Schizophr Bull* 1995;21(1):141-53.
53. Percudani M, Barbuti C, Tansella M. Effect of second-generation antipsychotics on employment and productivity in individuals with schizophrenia: an economic perspective. *Pharmacoeconomics* 2004;22(11):701-18.
54. Knapp M. Hidden costs of mental illness. *Br J Psychiatry* 2003;183:477-8.
55. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30(2):279-93.
56. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull* 1998;24(4):519-27.
57. Lecomte P, De Hert M, van Dijk M, Nuijten M, Nuyts G, Persson U. A 1-year cost-effectiveness model for the treatment of chronic schizophrenia with acute exacerbations in Belgium. *Value Health* 2000;3(1):1-11.



58. Belgisch Instituut voor Gezondheidseconomie vzw. Gezondheidsuitgaven voor schizofrenie in België. *Economie en Gezondheid* 1999;25.
59. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV). Washington, DC, American Psychiatric Association.
60. Rund B, Ruud T. Costs of services for schizophrenic patients in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(2):120-5.
61. Rice DP, Miller LS (1996). The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates (pp. 321-334). In: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N (Eds.). *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy*, vol 1. New York, NY: John Wiley & Sons.
62. Davies LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;(25):18-21.
63. Percudani M, Gerzeli S, Massagrani R, Jommi C, Fattore G, Cerati G, Contini A. Costs and outcome of care in subjects with severe mental disorders. *Epidemiol Psichiatri Soc* 2003;12(3):175-86.
64. Nasrallah HA. Pharmacoeconomic implications of adverse effects during antipsychotic drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(22 Suppl 8):S16-21.
65. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623-50.
66. Ernst FR, Gripatientenle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41(2):192-9.
67. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
68. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull* 1997;23(2):215-28.
69. Bennett ME, Bellack AS, Gearon JS. Treating substance abuse in schizophrenia. An initial report. *J Subst Abuse Treat* 2001;20:163-75.
70. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Toxicomanie et schizophrénie: un défi pour la prescription d'antipsychotiques. *Neurone* 2004;9(8) Suppl.
71. Oh PI, Iskedian M, Addis A, Lancôt K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8(4):199-206.
72. Gianfrancesco F, Durkin MB, Mahmoud R, Wang RH. Use of healthcare services by patients treated with risperidone versus conventional antipsychotic agents. *Pharmacoeconomics* 2002;20(6):413-27.
73. Ghaemi NS, Kirkwood CK, Sambur MR, Ko JY, Howden KL, Van Duong Q, Goodwin FK. Economic outcomes of risperidone in comparison to typical neuroleptic agents for treatment-resistant psychosis: a community-based study. *J Pharm Technol* 2001;17:273-8.
74. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):850-6.
75. Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents versus risperidone. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):373-82.
76. Glennie JL. Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment-resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia. *Technology overview: pharmaceuticals*, July 1997.
77. Gianfrancesco F, Wang RH, Pesa J. Relationship between initial quetiapine dose and effectiveness as reflected in subsequent mental health service use among patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Value Health* 2005;8(4):471-8.
78. Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, Brown RE, Adler MA. Cost-effectiveness of clozapine for treatment-resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41(8):850-4.
79. Galvin PM, Knezevic LD, Rush AJ, Toprac MG, Johnson B. Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin Ther* 1999;21(6):1105-16.
80. Hammond CM, Pierson JF, Grande TP, Munetz MR, Wilson DR, Pathak DS. Economic evaluation of risperidone in an outpatient population. *Ann Pharmacother* 1999;33(11):1160-6.
81. Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv* 1999;50(2):228-32.
82. Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, Brunson GH, Lum BL. Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):75-81.
83. Carter C, Stevens M, Durkin M. Effects of risperidone therapy on the use of mental health care resources in Salt Lake County, Utah. *Clin Ther* 1998;20(2):352-63.
84. Nightengale BS, Garrett L, Waugh S, Lawrence BJ, Andrus J. Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting. *Am J Manag Care* 1998;4(3):360-6.
85. Viale G, Mechling L, Maislin G, Durkin M, Engelhart L, Lawrence BJ. Impact of risperidone on the use of mental health care resources. *Psychiatr Serv* 1997;48(9):1153-9.
86. Thompson D. Cost of switching from neuroleptics to risperidone and clozapine. A pilot study of the San Diego County Mental Health Services. *Clin Drug Invest* 1997;14(5):428-33.
87. Guest JF, Hart WM, Cookson RF, Lindström E. Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. *Br J Med Economics* 1996;10:59-67.
88. Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, Ingham M, Shrikhande S, Le Lorier J. Reduction of healthcare resource utilisation and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy: a retrospective analysis using the Saskatchewan health linkable databases. *Clin Drug Invest* 1996;11(5):289-99.
89. Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993;15(5):917-26.
90. Sacristan JA, Gomez JC, Martin C, Garcia-Bernardo E, Peralta V, Alvarez E, et al. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clinical Drug Investigation* 1998;15(1):29-35.
91. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2001;16(5):307-12.
92. Drew LR, Hodgson DM, Griffiths KM. Clozapine in community practice: a 3-year follow-up study in the Australian Capital Territory. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(5):667-75.
93. Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC. Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(4):274-80.
94. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up to 4.5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):189-94.
95. Luchins DJ, Hanrahan P, Shinderman M, Lagios L, Fichtner CG. Initiating clozapine treatment in the outpatient clinic: service utilization and cost trends. *Psychiatr Serv* 1998;49(8):1034-8.
96. Ghaemi SN, Ziegler DM, Peachey TJ, Goodwin FK. Cost-effectiveness of clozapine therapy for severe psychosis. *Psychiatr Serv* 1998;49(6):829-31.
97. Blieden N, Flinders S, Hawkins K, Reid M, Alphas LD, Arfken CL. Health status and health care costs for publicly funded patients with schizophrenia started on clozapine. *Psychiatr Serv* 1998;49(12):1590-3.
98. Aitchison KJ, Kerwin RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. *Br J Psychiatry* 1997;171:125-30.
99. Jonsson D, Walinder J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92(3):199-201.
100. Reid WH, Mason M, Toprac M. Savings in hospital bed-days related to treatment with clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(3):261-4.
101. Meltzer HY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1630-8.
102. Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41(8):882-5.
103. Conley RR, Kelly DL, Love RC, McMahon RP. Rehospitalization risk with second-generation and depot antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):23-31.
104. Moore DB, Kelly DL, Sherr JD, Love RC, Conley RR. Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: comparison with risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(24 Suppl 4):S17-9.
105. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomized clinical trial. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):469-80.
106. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 19:38-45;discussion 46.
107. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(10):987-94.
108. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337(12):809-15.
109. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):565-72.
110. Tilden D, Aristides M, Meddis D, Burns T. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clin Ther* 2002;24(10):1648-67.
111. Johnsrud M, Crismon ML, Thompson A, Grogg A. An Economic Comparison of Risperidone and Olanzapine Use within an Integrated Managed Mental Health Program. *Adm Policy Ment Health* 2005;1-7.
112. Mladsi DM, Grogg AL, Irish WD, Lopez RB, Degen K, Swann A, Nimsch CT. Pharmacy cost evaluation of risperidone, olanzapine, and quetiapine for the treatment of schizophrenia in acute care inpatient settings. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1883-93.
113. Gibson PJ, Damler R, Jackson EA, Wilder T, Ramsey JL. The impact of olanzapine, risperidone, or haloperidol on the cost of schizophrenia care in a Medicaid population. *Value Health*. 2004;7(1):22-35.
114. Zhao Z, Namjoshi M, Barber BL, Loosbrock DL, Tunis SL, Zhu B, Breier A. Economic outcomes associated with switching individuals with schizophrenia between risperidone and olanzapine: findings from a large US claims database. *CNS Drugs* 2004;18(3):157-64.
115. Rascati KL, Johnsrud MT, Crismon ML, Lage MJ, Barber BL. Olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a comparison of costs among Texas Medicaid recipients. *Pharmacoeconomics* 2003;21(10):683-97.
116. Taylor DM, Wright T, Libretto SE. Risperidone Olanzapine Drug Outcomes Studies in Schizophrenia (RODOS) U.K. Investigator Group. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64(5):589-97.
117. Neighbors D, Irish W, Lopez R, Degen K, Swann A, Grogg A, Myrie L, Bell T, Young A, Girts T, Pottharst R. Inpatient medication utilization and costs of risperidone, olanzapine, and quetiapine: a retrospective chart abstraction study. Poster presented at the American Psychiatric Association Institute on Psychiatric Services Annual Meeting, October 9-13, 2002, Chicago, Illinois.
118. Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. *Manag Care Interface* 2002;15(2):75-81.
119. Fuller MA, Shermock KM, Sedic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. *Psychiatr Serv* 2002;53(7):855-60.
120. Kasper S, Jones M, Duchesne I, RODOS Investigator Group. Risperidone (RODOS) health economic results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(4):189-96.



121. Shermock K, Sadik M, Kozma C, Sesti A, Reeder C. Risperidone, haloperidol and clozapine in the South Carolina Medicaid Program. A comparative analysis of utilisation and expenditure. *Dis Manage Health Outcomes* 2001;9(4):203-13.
122. Snaterse M, Welch R. A retrospective, naturalistic review comparing clinical outcomes of in-hospital treatment with risperidone and olanzapine. *Clin Drug Invest* 2000;20:159-64.
123. Voris J. Risperidone and olanzapine: patterns of use in a VA system. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 13-17, 2000, Chicago, Illinois.
124. Kozma CM, Mody SH, Sadik MK. A comparative analysis of risperidone and olanzapine dosing patterns in the South Carolina Medicaid Program. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington DC, May 15-20, 1999.
125. Gardner DM, Woodman AK, Grasswick L, Kopala L. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone and olanzapine. Poster presented at the 12th ECNP, London 1999.
126. Voris JC, Glazer WM. Use of risperidone and olanzapine in outpatient clinics at six Veterans Affairs hospitals. *Psychiatr Serv* 1999;50(2):163-4,168.
127. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clin Ther* 1998;20(6):1203-17.
128. Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. *Psychiatr Serv* 2003;54(5):742-4.
129. Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. *Schizophr Bull* 2002;28(4):589-605.
130. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2000;18(6):567-79.
131. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Ernst FR. A comparison of olanzapine and risperidone on the risk of psychiatric hospitalization in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3(1):11.
132. Percudani M, Barbuti C. Cost and outcome implications of using typical and atypical antipsychotics in ordinary practice in Italy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(11):1293-9.
133. Verma S, Orengo CA, Kunik ME, Hale D, Molinari VA. Tolerability and effectiveness of atypical antipsychotics in male geriatric inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(2):223-7.
134. Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):749-56.
135. Moisan J, Grégoire J-P, Chabot I. Risperidone and olanzapine use at a psychiatric hospital: comparison of clinical use and acquisition costs. *Can J Hosp Pharm* 2001;54:278-83.
136. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:75-89.
137. Procyshyn RM, Thompson D, Tse G. Pharmacoeconomics of clozapine, risperidone and olanzapine. *CNS Drugs* 2000;13(1):47-76.
138. Gordon GL, Shawn XS, Dale BC, Xuemei L. Cost Comparisons of Olanzapine and Risperidone in Treating Schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2004;38:134-41.
139. Eriksson L, Almqvist A, Mehnert A, Ingham MP, Eriksson B. Treatment with long acting risperidone significantly reduces the need for institutional psychiatric care regardless of previous treatment. Poster presented at the 2004 Congress of the Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), June 20-24, Paris, France.
140. Eriksson L, Almqvist A, Mehnert A, Ingham MP, Eriksson B. Reduction in need for institutional care in chronic schizophrenia subjects switched to long-acting risperidone. Poster presented at the 45th Annual and 4th Mediterranean Meeting of the Scandinavian College of Neuro-Psychopharmacology, 21-24 April 2004; Juan-les-Pins, France.
141. Locklear J, Lasser R, Zhu Y, Bossie C. Hospitalization rates during long-term treatment with long-acting risperidone. Poster presented at the 56th Institute on Psychiatric Services (IPS), Atlanta, Georgia, USA, October 6-10, 2004.
142. Leal A, Rosillon D, Mehnert A, Jarema M, Remington G. Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(11):811-6.
143. Chue P, Llorca P-M, Duchesne I, Leal A, Rosillon D, Mehnert A. Hospitalization rates in patients during long-term treatment with long-acting risperidone injection. *J Applied Research* 2005;5(2):266-74.
144. Edwards NC, Rupnow MF, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics* 2005;23(3):299-314.
145. Rancāns E. RISPERDAL CONSTA decreases number of ziekenhuisopnames among schizophrenics. Study supported by Janssen Cilag Latvia.
146. Welch R, Snaterse M. The economic impact, tolerability and effectiveness of long-acting risperidone. Poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Florence, Italy, November 6-8, 2005.
147. Farmaco-economische gegevens met Risperdal Consta. Klinische studies naturalistische gegevens-banken Belgisch economisch model e-STAR.
148. Llorca PM, Jasso-Mosqueda JG, Miadi-Fargier H, Durant-Zaleski I, Lançon Ch, Casadebaig F, Philippe A, Guillon P, Mehnert A, Chicoye A. Long-acting risperidone injection in patients with schizophrenia compared with oral olanzapine and haloperidol decanoate: results of a cost-effectiveness model. Poster presented at the 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Prague, Czech Republic, September 20-24, 2003.
149. Joyce AT, Harrison DJ, Loebel AD, Ollendorf DA. Impact of atypical antipsychotics on outcomes of care in schizophrenia. *Am J Manag Care* 2005;11(8 Suppl):S254-61.
150. De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J (1998). PECC. Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers. EPO.
151. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psy in Clin Practice* 2006;10(4):285-90.
152. Reyntens J, Noel CH, De Boever W, Mathot F. Atypical antipsychotics use in Belgium psychiatric hospitals. Poster presented at the BCNP annual meeting, Bruges, 2003.
153. Lecompte D, Cookson RF. The economic value of atypical antipsychotics: a comparison of risperidone and olanzapine revisited. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1999;3:3-9.
154. De Graeve D, Smet A, Mehnert A, Caleo S, Miadi-Fargier H, Mosqueda GJ, Lecompte D, Peuskens J. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:35-47.
155. Annemans L, Crott R, Degraeve D, Dubois D, Huybrechts M, Peys F, Robays H, Smets J, Tomas M, Vanschoubroek K. Recommended structure for reporting economic evaluation on pharmaceuticals in Belgium. *Pharm World Sci* 2002;24(1):5-7.
156. Hansen K (2005b). Modèles pharmaco économiques publiés sur la schizophrénie: quelles leçons en tirer? économie de la santé en psychiatrie 2005: modèles et applications. Bulletin de la fédération française de psychiatrie, juin 2005, n° 45.
157. Evans C, Crawford B. Expert judgement in pharmacoeconomic studies. Guidance and future use. *Pharmacoeconomics* 2000;17(6):545-53.
158. Belgian Society for Pharmacoeconomics (BESPE) (1995). A proposal for methodological guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals.
159. Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Med* 2003;122:127-39.
160. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):556-64.
161. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21.
162. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2002;22(2):134-47.
163. Spinewine A, Dhillion S, Mallet L, Tulken PM, Wilmette L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium—description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother* 2006;40(4):720-8.
164. Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M. The generic alternative in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs* 2004;18(12):769-75.
165. Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001;23(10):1720-31.
166. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:14-7; discussion 23-4.
167. Sajbel TA, Carter GW, Wiley RB. Converting patients from brand-name clozapine to generic clozapine. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1295.
168. Stoner SC, Lea JW, Dubisar B, Marken PA, Ramlatchman LV, Reynolds J. A program to convert patients from trade-name to generic clozapine. *Pharmacotherapy* 2003;23(5):806-10.
169. Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM, Weimer JM, Abdallah ES, Akhtar RS, Aboraya AS, Gunel E. Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 2003;37(3):350-3.
170. Paton C. Generic clozapine: outcomes after switching formulations. *Br J Psychiatry* 2006;189:184-5.
171. Alessi-Severini S, Honcharik PL, Simpson KD, Eleff MK, Collins DM. Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67(7):1047-54.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.