

Richtlijn

voor het uitvoeren van
economische evaluaties in
de gezondheidszorg

Voorwoord

De gezondheidszorg staat volop in de belangstelling, waarbij de kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid kernbegrippen zijn geworden. Steeds vaker worden afwegingen gemaakt over wat doelmatige zorg is, en welke zorg vergoed zou moeten worden vanuit het basispakket. Deze afweging kan pas goed gemaakt worden als de gegevens waarop deze afweging worden gebaseerd aan een standaard voldoet.

Deze richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg is een update van eerdere richtlijnen uit 2006 (Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek), 2008 (Leidraad Uitkomstenonderzoek) en 2010 (Handleiding voor kostenonderzoek). De richtlijn bestaat uit een hoofd-document, waarin de verschillende onderdelen van een gezondheidseconomische evaluatie uiteen worden gezet. Daarnaast bevat de richtlijn een aantal verdiepingsmodules, waarin onderdelen van de richtlijn in meer detail worden uitgewerkt. De veel gebruikte handleiding kostenonderzoek is bij deze richtlijnherziening ook geactualiseerd en als module opgenomen.

De commissie richtlijnherziening heeft bij deze herziening een relatief snel proces doorlopen. In vier vergaderingen en met grote inzet van de medewerkers van het Zorginstituut en de commissieleden, is de richtlijn uit 2006 geactualiseerd. De commissie heeft daarbij gebruik gemaakt van ervaringen bij de vorige richtlijnontwikkeling, nieuwe inzichten zoals de Maatschappelijke Kosten-Baten Analyse (MKBA), en van diverse publicaties in de internationale organisaties (bijvoorbeeld EUnetHTA) en van professionele verenigingen zoals de International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

De richtlijn zoals hij er nu ligt, geeft een goed geactualiseerd overzicht van de methodes zoals in Nederland door het Zorginstituut gebruikt en geadviseerd worden. Het uitgangspunt voor een kosten-effectiviteitsstudie staat samengevat in de “standaardanalyse” (reference case). Ondanks het opnemen van deze standaardanalyse, kan de richtlijn op onderdelen met goede onderbouwing worden afgeweken. In het bijzonder zal dat spelen bij andere zorgproducten dan geneesmiddelen (zoals medical devices), andere zorgvormen dan curatieve zorg (zoals de langdurige zorg) of bij gebruik in bijvoorbeeld zorginstellingen.

Gezondheidseconomisch onderzoek ten behoeve van vergoedingsbeslissingen ontwikkelt zich nog steeds. Zo vindt een internationaal debat plaats over het gebruik van Multi-Criteria Decision Analysis en het meten en het gebruik van patient preferentie studies, wordt steeds meer bekend over het gebruik van real-world data, vinden debatten plaats over farmaco-economisch onderzoek bij personalized of precision medicine, en wordt toenemend gekeken naar toepassing van economische evaluaties in de ontwikkelingsfase van producten, de zogeheten early HTA. Al deze ontwikkelingen dienen nauwlettend te worden gevolgd en te worden besproken en opgenomen in toekomstige versies van deze richtlijn.

Namens de commissie richtlijnherziening,

Prof. dr. Maarten J. IJzerman
Voorzitter commissie richtlijnherziening

Inhoud

	Verklarende begrippenlijst	7
	Samenvatting	9
	Inleiding	10
	Standaardanalyse	13
1	Raamwerk van de economische evaluatie	15
1.1	Doelstelling en gebruiker	15
1.2	Perspectief	15
1.3	PICOT of vraagstelling	15
1.3.1	Patiëntenpopulatie (P)	16
1.3.2	Interventie (I)	16
1.3.3	Controle (C)	16
1.3.4	Uitkomsten (O)	17
1.3.5	Tijdshorizon (T)	17
1.4	Scoping PICOT	18
2	Methode: analytische benadering	19
2.1	Analysetechniek	19
2.1.1	Typen economische evaluaties	19
2.1.2	Analytische benadering	19
2.2	Disconteren	19
2.3	Onzekerheidsanalyses	20
2.3.1	Onzekerheidsanalyses in een empirische economische evaluatie	20
2.3.2	Onzekerheidsanalyses in een modelmatige economische evaluatie	21
2.3.3	Value of information analyse	21
2.4	Missende data	22
2.4.1	Missende data in modelmatige economische evaluaties	22
2.4.2	Extrapolatietechnieken	22
2.5	Validiteit evaluatie	23
3	Inputgegevens	25
3.1	Effectiviteit	25
3.1.1	Literatuursearch	25
3.1.2	Relevante studies	25
3.1.3	Directe versus indirecte vergelijkingen	26
3.1.4	Bronnen voor klinische effectiviteit	27
3.2	Kosten	27
3.2.1	Kostenidentificatie	27
3.2.2	Volumemeting	28
3.2.3	Kostenwaardering	28
3.2.4	Kostencategorieën	28
3.2.5	Inflatiecorrectie/prijsindexering	30
3.2.6	Bronnen voor kostendata	30
3.3	Kwaliteit van leven	30
3.3.1	Quality Adjusted Life Years (QALYs)	30
3.3.2	Correctiefactoren van kwaliteit van leven	30
3.3.3	Standaardanalyse	30
3.3.4	Rapportage	31
3.4	Expert opinie	31

4	Rapportage	33
4.1	Rapportage inputwaarden	33
4.1.1	Rapportage effectiviteitsgegevens	33
4.1.2	Rapportage kosten	33
4.1.3	Rapportage kwaliteit van leven	33
4.1.4	Rapportage missende data	33
4.2	Rapportage van resultaten base-case analyse	34
4.3	Rapportage onzekerheidsanalyses	34
4.3.1	Sensitiviteit en scenarioanalyses	35
4.3.2	Probabilistische sensitiviteitsanalyses en meetonzekerheden	35
4.3.3	Value of information analyse	35
5	Budget Impact Analyse (BIA)	37
5.1	Analyse raamwerk	37
5.2	Perspectief	38
5.3	Periode	38
5.4	Dynamiek van de praktijk	38
5.5	Uitgavenposten, volumemeting en waardering	38
5.6	Rapportage	38
6	Aandachtspunten bij verschillende toepassingsgebieden	39
6.1	Preventie	39
6.2	Diagnostiek	40
6.3	Medical devices/hulpmiddelen	40
6.4	CARE/langdurige zorg	41
6.5	Forensisch	42
7	Referenties	45

Verklarende begrippenlijst

Aannames	Uitgangspunten waarop de analyse is gebaseerd
BIA	'Budget Impact Analyse', schatten van de totale financiële consequenties van het gebruik van een nieuwe interventie
CEAC	'Cost-effectiveness acceptability curve', grafiek die voor een reeks van drempelwaarden laat zien hoe waarschijnlijk het is dat bij een bepaalde drempelwaarde de interventie kosteneffectief is
CE-plane	'Cost-effectiveness plane', figuur met vier kwadranten waarin op de verticale as het verschil in kosten tussen interventies staat en op de horizontale as het verschil in effecten
EQ-5D	'EuroQol-5 dimensions', generiek instrument om kwaliteit van leven te meten met 3 levels (3L) of 5 levels (5L) voor elk van de vijf domeinen
EVPI	'Expected value of perfect information', geeft de verwachte kosten van beslissingsonzekerheid in een beslismodel aan, gerelateerd aan alle input parameters waarvan de onzekerheid is meegenomen in het model
EVPII	'Expected value of perfect parameter information', geeft de verwachte kosten van beslissingsonzekerheid in een beslismodel aan, gerelateerd aan een specifieke input parameter of een groep van input parameters
Gevoeligheidsanalyse	Analyse waarin de impact van onzekerheid over input parameters, meestal van een beslismodel, op de ICER wordt getest
ICER	'Incremental cost-effectivenessratio', verhouding tussen de incrementele kosten en incrementele effecten van een interventie en de standaardbehandeling
Incrementeel	Het verschil tussen de nieuwe interventie en de standaard- en of gebruikelijke behandeling
IKB	Intersectorale kosten en baten, kosten en baten in sectoren buiten de gezondheidszorg, met name van belang bij preventieve interventies
KBA	Kosten-batenanalyse, analyse van het verschil in kosten ten opzichte van het verschil in baten waarbij de baten zijn uitgedrukt in geld
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse, analyse van het verschil in kosten ten opzichte van het verschil in (klinische) effecten
KMA	Kosten-minimalisatieanalyse, (soms ook kostenanalyse) analyse van het verschil in kosten van interventies waarbij de effectiviteit als vergelijkbaar wordt beschouwd
KUA	Kostenutiliteitsanalyse, analyse van het verschil in kosten ten opzichte van het verschil in QALYs
MKBA	Maatschappelijke kostenbaten analyse, probeert de positieve en negatieve effecten van een project (of beleidsoptie) op de welvaart van Nederland in te schatten

LYG	'Life Years Gained', het aantal gewonnen levensjaren
Perspectief	Invalshoek van waaruit de kosten en baten worden bekeken
PSA	'Probabilistische sensitiviteitsanalyse', gevoeligheidsanalyse naar de mate van onzekerheid waarmee de ICER is omgeven als gevolg van onzekerheid over input parameters van een beslismodel
QALY	'Quality Adjusted Life Years', het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren
Tijdshorizon	De periode waarover kosten en effecten (baten) worden geschat
Univariaat	Als één input parameter wordt gevarieerd in het beslismodel
Utiliteit	De term 'utiliteit' wordt vaak ook gebruikt voor de kwaliteit van levengechten in de QALY-analyse
VOI	'Value of Information', waarde van aanvullende informatie om de onzekerheid rondom een beslissing te verminderen

Samenvatting

In 1999 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen (CVZ) de 'Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek' uitgebracht. Deze richtlijn is in 2005 geactualiseerd en is sinds april 2006 van kracht. Deze richtlijn werd gebruikt als beoordelingskader voor farmaco-economische evaluaties die onderdeel uitmaken van een vergoedingsdossier. Hiermee werd nagegaan of de doelmatigheid van een geneesmiddel waarvoor vergoeding werd aangevraagd voldoende was onderbouwd. In het verleden waren er drie richtlijnen beschikbaar, namelijk de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek (2006), de leidraad uitkomstenonderzoek (2008) en de handleiding voor kostenonderzoek (2010).

Alle drie de richtlijnen zijn in naam en onder verantwoordelijkheid van toen nog College voor Zorgverzekeringen uitgebracht. Mede omdat deze richtlijnen in verschillende jaren zijn gepubliceerd komen de verschillende aanbevelingen niet altijd met elkaar overeen. Dit zorgt voor onduidelijkheid. Verder zijn de huidige richtlijnen verouderd met als gevolg dat ze niet meer overeenkomen met de nieuwste ontwikkelingen in het (internationale) vakgebied. Tenslotte zijn deze richtlijnen niet altijd direct toepasbaar bij economische evaluaties in de gezondheidszorg die buiten het bestek van de geneesmiddelenzorg vallen. Om deze redenen is door het Zorginstituut in 2014 besloten om de bestaande richtlijnen te herzien. Er is een tijdelijke commissie aangesteld die het Zorginstituut heeft ondersteund bij het schrijven van de richtlijn.

De centrale doelstelling was het ontwikkelen van een nieuwe richtlijn die alle beschikbare Nederlandse richtlijnen samenbrengt, aansluit op internationale ontwikkelingen, eenduidige instructie geeft en tevens breder inzetbaar is binnen gezondheidseconomisch onderzoek dan alleen de geneesmiddelenzorg. Het gaat dan bijvoorbeeld om evaluaties die worden uitgevoerd ter ondersteuning van besluitvorming over de invoering van nieuwe zorginterventies of juist het stoppen met bestaande interventies.

De nieuwe richtlijn bestaat uit verschillende delen: het hoofddocument met daarin de feitelijke richtlijn en daarnaast een aantal verdiepingsmodules. De verdiepingsmodules beslaan op dit moment de onderwerpen 'Onzekerheid en Value of Information', 'Kwaliteit van Leven', 'Budget Impact Analyse' en een herziening van de eerdere kostenhandleiding uit 2010. In de losse modules wordt verder ingegaan op specifieke onderdelen van de richtlijn. In de loop van de tijd kan de richtlijn worden uitgebreid met nieuwe verdiepingsmodules over aanvullende onderwerpen. In de nieuwe richtlijn is uiteengezet aan welke kenmerken analyses van alle economische evaluaties ten minste moeten voldoen aan de hand van een standaardanalyse. Tevens is er een apart hoofdstuk waarin de bredere toepassing van de nieuwe richtlijn ook voor gebieden als preventie, diagnostiek, medical devices, CARE/langdurige zorg en forensisch is beschreven.

Tot 1 juli 2016 beoordeelt Zorginstituut Nederland de economische evaluaties die onderdeel zijn van een geneesmiddelenvergoedingsdossier nog aan de hand van de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie uit 2006. Na deze datum is de geactualiseerde richtlijn van kracht.

Inleiding

Historie

In 1999 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen (CVZ) de 'Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek' uitgebracht. Deze richtlijn is in 2005 geactualiseerd en was sinds april 2006 van kracht. Deze richtlijn werd gebruikt als beoordelingskader voor een farmaco-economische evaluatie die onderdeel uitmaakt van een vergoedingsdossier. Hiermee werd nagegaan of de doelmatigheid van een geneesmiddel waarvoor vergoeding werd aangevraagd voldoende was onderbouwd. In het verleden waren er in totaal drie richtlijnen beschikbaar, namelijk de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek (2006), de leidraad uitkomstenonderzoek (2008) en de handleiding voor kostenonderzoek (2010). Deze richtlijnen waren vooral gericht op geneesmiddelenzorg. Echter de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek en de handleiding voor kostenonderzoek werden in Nederland ook gebruikt voor economische evaluaties van andere typen zorg.

Doel van de nieuwe richtlijn

De nieuwe richtlijn brengt alle beschikbare Nederlandse richtlijnen samen, sluit aan op internationale ontwikkelingen, geeft eenduidige instructie en is tevens breder inzetbaar dan alleen de geneesmiddelenzorg. De richtlijn is bedoeld voor mensen die economische evaluaties uitvoeren ter ondersteuning van besluitvorming over de invoering van nieuwe zorginterventies of juist het stoppen met bestaande interventies.

Tijdelijke commissie

Om Zorginstituut Nederland te ondersteunen bij het schrijven van de richtlijn is een tijdelijke commissie ingesteld, bestaande uit prof. dr. M.J. IJzerman (voorzitter), dr. M.J. Al, prof. dr. A. de Boer, prof. dr. W.B.F. Brouwer, prof. dr. J.J. van Busschbach, dr. M.G.W. Dijkgraaf, dr. T.L. Feenstra, dr. M.A. Joore, prof. dr. J. Kievit, prof. dr. J.J. Polder, dr. G.A. de Wit en dr. M.T. Groot (waarnemer), die het Zorginstituut heeft geadviseerd over de herziening van de richtlijnen.

Vanuit Zorginstituut Nederland waren betrokken bij de actualisatie: dr. S. Knies (projectleider/secretaris), drs. N.M. Dragt, drs. J.J. Enzing, dr. L.A.H. Hermsen en dr. S.M.C. Vijgen.

De waarnemers vanuit het ministerie van VWS waren dr. J. Prins en drs. A.A. Golja.

Leeswijzer

Opbouw richtlijn

De richtlijn bestaat uit verschillende delen: het hoofddocument met daarin de feitelijke richtlijn en daarnaast een aantal verdiepingsmodules. De verdiepingsmodules beslaan op dit moment de onderwerpen Onzekerheid en Value of Information, Kwaliteit van Leven, Budget Impact Analyse en de kostenhandleiding. Hierbij gaan de verdiepingsmodules verder in op specifieke onderdelen van de richtlijn, zoals meer uitleg of een verdere uitwerking van een specifieke onderdeel van de richtlijn. De modules maken onderdeel uit van de gehele richtlijn en hebben daarom dezelfde status. Door de opbouw van de richtlijn is het echter wel mogelijk om de richtlijn uit te breiden met extra verdiepingsmodules over aanvullende onderwerpen zonder de gehele richtlijn te herzien.

Opbouw hoofddocument

Het hoofddocument bestaat uit zes inhoudelijke hoofdstukken en een overzicht van de standaardanalyse waaraan alle economische evaluaties moeten voldoen. Hoofdstuk 1 gaat in op het opzetten van een economische evaluatie en hoofdstuk 2 is gericht op de methode. Hoofdstuk 3 besteedt aandacht aan de verschillende inputgegevens van een economisch evaluatie. Het rapporteren van een uitgevoerde evaluatie is verder uitgewerkt in hoofdstuk 4. Hoofdstuk 5 is geheel gericht op budget impact analyses. Ten slotte wordt in hoofdstuk 6 aangedacht geschonken aan de specifieke aandachtspunten voor verschillende toepassingsgebieden.

Wijzigingen ten opzichte van oude richtlijnen

Ten aanzien van de huidige richtlijnen is er in de nieuwe richtlijn veel veranderd. De belangrijkste inhoudelijke veranderingen staan weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Overzicht wijzigingen nieuwe richtlijn ten opzichte van de oude richtlijnen

	Oude richtlijnen	Nieuwe richtlijn
Inhoud		
Tijdshorizon	Zodanig dat er een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan	Bij voorkeur levenslange tijdshorizon
PICOT scoping	-	Scoping vooraf met relevante partijen
Type economische evaluatie	KUA/KEA/KMA	Altijd een KUA
Kosten	Kosten: indeling direct versus indirect en medische versus niet-medisch	Kosten: indeling zoals beschreven in Drummond et al. 2005
	Indirecte medische kosten niet meenemen	Meenemen zorgkosten in gewonnen levensjaren (indirecte medische kosten)
KvL en QALY	Generieke maat voorkeur EQ-5D	EQ-5D-5L met Nederlandse waardering
Budget impact analyse	-	Beschreven in hoofdstuk 5
Modules		
Kostenhandleiding	-	Hoofdstuk met referentieprijzen van veelvoorkomende zorgeenheden
	-	Excel bestand met overzicht referentieprijzen van veelvoorkomende zorgeenheden: online beschikbaar

Achtergrondliteratuur

De richtlijn is niet bedoeld als handboek of leerboek voor het uitvoeren van economische evaluaties. Er is uitgegaan dat de gebruiker van de richtlijn enige basiskennis heeft over economische evaluaties. Een overzicht van mogelijk te gebruiken handboeken staat hieronder weergegeven.

- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Fourth edition. Oxford University Press; 2015.
- Drummond MF, McGuire A. Economic Evaluation in Health Care; merging theory with practice. Oxford University Press; 2001.
- Glick H, Doshi J, Sonnad S, Polsky D. Economic evaluation in clinical trials. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University Press; 1996.
- Hunink MGM, Weinstein MC, Wittenberg E, Drummond MF, Pliskin JS, Wong JB, Glasziou PP. Decision making in health and medicine. Integrating evidence and values. Cambridge Medicine; 2014.
- Rutten-van Mólken M, Uyl-de Groot C, Rutten F. Van kosten tot effecten. Een handleiding voor evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Tweede herziene druk. Elsevier gezondheidszorg; 2010.

Standaardanalyse

Om de vergelijkbaarheid van economische evaluaties uitgevoerd in Nederland te vergroten start deze richtlijn met een uiteenzetting van de standaardanalyse waaraan alle economische evaluaties ten minste moeten voldoen. Het gaat hierbij om de methoden die het Zorginstituut van belang acht. Het kan noodzakelijk zijn om af te wijken van de standaardanalyse, maar dit moet dan goed gemotiveerd worden en duidelijk worden beschreven. De afwijkende analyse vervangt de standaardanalyse dus niet. De reden is dat het ontbreken van deze standaardanalyse de methodologische onzekerheid doet toenemen wat een weerslag kan hebben op de uiteindelijke vergelijkbaarheid en beoordeling van studies. Afwijkingen van de standaardanalyse zijn deels niet te voorkomen bij economische evaluaties van een interventie binnen andere toepassingsgebieden dan geneesmiddelenzorg of CURE, zoals preventie, diagnostiek of de CARE/langdurige zorg. Hoofdstuk 6 gaat nader in op het gebruik van de richtlijn bij het beoordelen van zorg-interventies binnen andere toepassingsgebieden.

Onderdeel	Standaardanalyse	Zie richtlijn
Perspectief	Maatschappelijk perspectief	1.2
PICOT	P: Populatie in de Nederlandse praktijk	1.3
	C: Standaard en/of meest gebruikelijke behandelingen in Nederland	
	T: Levenslang	
	Scoping vooraf met relevante partijen	1.4
Type economische evaluatie	Kostenutiliteitsanalyse (KUA)	2.1.1
Disconteren	Kosten 4% en effecten 1,5%	2.2
Onzekerheid- en gevoeligheidsanalyse	Univariaat, probabilistische gevoeligheidsanalyse en scenario's	2.3
Effectiviteit	Systematische review	3.1
Kosten	Alle kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familie, en andere sectoren. Productiviteitsverliezen: frictiekostenmethode. Gebruik voor referentieprijzen waar mogelijk de module 'kostenhandleiding'	3.2
Effecten	Uitgedrukt in QALY, tenminste de EQ-5D-5L met Nederlandse waarderingsen en indien relevant ook gewonnen levensjaren	3.3
Rapporteren resultaten	Totale kosten en effecten, incrementele kosten en effecten, incrementele kosteneffectiviteitsratio	4.2
	Univariate gevoeligheidsanalyse: Tornado diagram en tabel	4.3
	Scenarioanalyse: tabel Probabilistische gevoeligheidsanalyse: CE-plane en CEAC	

1 Raamwerk van de economische evaluatie

Voordat een economische evaluatie van een zorginterventie wordt uitgevoerd door de onderzoeker of uitvoerder moet deze economische evaluatie worden afgebakend en vormgegeven. Voor al deze aspecten geldt dat ze duidelijk omschreven moeten worden in de rapportage en dat alle keuzes moeten worden verantwoord.

1.1 Doelstelling en gebruiker

Bij het starten van een economische evaluatie moet allereerst helder worden gerapporteerd welke besluitvormingsvraag ermee beantwoord wordt. De eerste stap is het definiëren van de doelstelling. De doelstelling moet aansluiten bij het beslisprobleem van de toekomstige gebruiker(s) van de evaluatie. Daarom is het belangrijk om die gebruiker van de evaluatie te definiëren. Dat kan Zorginstituut Nederland zijn, maar bijvoorbeeld ook een zorgverzekeraar of zorginstelling.

1.2 Perspectief

Bij het uitvoeren van een economische evaluatie dient de standaardanalyse gevolgd te worden. Dit betekent dat de economische evaluatie uitgevoerd en gerapporteerd wordt vanuit het maatschappelijk perspectief. Dit houdt in dat alle relevante maatschappelijke kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, meegenomen worden in de evaluatie en rapportage. Ter aanvulling op het maatschappelijke perspectief kunnen de resultaten gepresenteerd worden vanuit andere perspectieven (zoals het gezondheidszorgperspectief). Voor deze aanvulling geldt dat de relevantie duidelijk beargumenteerd moet worden.

1.3 PICOT of vraagstelling

Nadat er duidelijkheid is over de doelstelling, de gebruiker en het perspectief, volgt het formuleren van de specifieke vraagstelling voor de economische evaluatie. De evaluatie wordt verricht aan de hand van een vraagstelling opgesteld volgens de eisen van PICOT, zoals beschreven door het Centre for Evidence Based Medicine:

- Patiënt = de patiënten- of doelpopulatie;
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Control = de interventie(s) waarmee wordt vergeleken;
- Outcome = de relevante uitkomsten/uitkomstmaten;
- Time = de relevante tijdsperiode waarover effecten en kosten moeten worden meegenomen.

Tabel 2 geeft een overzicht van alle aspecten die aan bod moeten komen bij het opstellen van de PICOT. Voor al deze aspecten geldt dat ze duidelijk omschreven moeten worden in de rapportage en dat alle keuzes moeten worden verantwoord.

Tabel 2: Overzicht van aspecten die aan bod moeten komen bij het opstellen van de PICOT

Welke interventie bij welke patiëntenpopulatie?
Waarmee wordt de te beoordelen interventie vergeleken?
<ul style="list-style-type: none">• standaard- en/of gebruikelijke behandeling• directe of indirecte vergelijking
Wat zijn relevante uitkomsten?
<ul style="list-style-type: none">• beargumenteren keuze uitkomsten• gunstige en ongunstige uitkomsten• keuze voor relevante meetinstrumenten
Welke uitkomst van de vergelijking is voldoende?
<ul style="list-style-type: none">• effectiever en even effectief• klinisch relevant verschil
Wat is de minimaal vereiste tijdshorizon voor de analyse?

1.3.1 *Patiëntenpopulatie (P)*

De patiëntenpopulatie of doelpopulatie is de groep waarvoor de interventie is bedoeld in de Nederlandse praktijk. Indien beschikbaar moeten Nederlandse epidemiologische gegevens worden gebruikt voor het omschrijven van de patiëntenpopulatie alsook de relevante subgroepen. Verschillen in leeftijd, geslacht en ziektekenmerken tussen en binnen populaties kunnen variëren en een grote invloed hebben op de resultaten. Als de kosteneffectiviteit qua effecten en/of kosten verschilt tussen subgroepen kunnen afzonderlijke subgroepanalyses worden uitgevoerd. In het geval de economische evaluatie onderdeel is van een RCT dienen hiervoor a-priori hypothesen op te zijn gesteld.

1.3.2 *Interventie (I)*

De te beoordelen interventie is een interventie zoals die in de Nederlandse praktijk kan worden toegepast voor de gedefinieerde patiëntenpopulatie. Zowel bij de interventie als bij de controle behandeling is het van belang rekening te houden met de wijze waarop interventies in de Nederlandse praktijk zijn of zullen worden ingebed. De setting waarin de interventies zullen worden uitgevoerd, maar ook het (verwachte) gebruik door zorgverleners en patiënten speelt hierbij een belangrijke rol.

1.3.3 *Controle (C)*

Zoals beschreven in de standaardanalyse dient de interventie te worden vergeleken met de standaard en/of gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling is de interventie die in de behandelpraktijk of volgens klinische richtlijnen wordt gezien als behandeling van eerste keuze. Gebruikelijke behandelingen zijn behandelingen die in de praktijk regelmatig worden toegepast. Indien de standaardbehandeling niet tot de gebruikelijke zorg behoort of niet kan worden vastgesteld, kunnen, eventueel naast de standaardbehandeling, gebruikelijke behandelingen worden opgenomen in de analyse.

Bij alle interventies spelen actuele (inter-)nationale richtlijnen en standaarden een belangrijke rol om vast te stellen welke interventie als vergelijkende behandeling gekozen moet worden. Soms zijn meerdere interventies mogelijk voor een specifieke patiëntenpopulatie, die onderling goed vergelijkbaar zijn qua uitkomsten. De gebruikelijke behandeling of 'usual care' kan van land tot land of zelfs binnen één land verschillen. Verder kan de gebruikelijke behandeling er ook uit bestaan dat geen behandeling wordt geboden, maar dat geadviseerd wordt om af te wachten al dan niet in combinatie met verlichting van klachten (ondersteunende of palliatieve zorg).

Relevante bronnen

Uitgebreide informatie over het selecteren van de vergelijkende behandeling is te vinden in het herziene rapport 'Stand van de wetenschap en praktijk' uit 2015.² Er is ook een verscheidenheid aan internationale documentatie vanuit EUnetHTA. "Guidelines: Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Clinical endpoints. Composite endpoints. Surrogate endpoints. Comparators and comparisons: direct and indirect comparisons. Health-related quality of life and utility measures". Beschikbaar via www.eunetha.eu/eunetha-guidelines.³

1.3.4 *Uitkomsten (O)*

Bij effectiviteitsonderzoek wordt de waarde van de te onderzoeken interventie ten opzichte van de gebruikelijke behandeling gemeten aan de hand van vooraf gedefinieerde uitkomstmaten. Er zijn verschillende soorten uitkomstmaten. Klinische uitkomstmaten weerspiegelen de morbiditeit, mortaliteit of kwaliteit van leven. Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) zijn door de patiënt zelf gerapporteerde uitkomsten, zoals pijnscores of kwaliteit van leven. Soms is het nodig om gebruik te maken van intermediaire of surrogaat uitkomstmaten, omdat het niet mogelijk is om een studie op te zetten die robuust genoeg is om verschillen in harde uitkomstmaten (bijvoorbeeld mortaliteit) aan te tonen. Van dergelijke intermediaire of surrogaat uitkomstmaten moet vaststaan dat zij verband houden met veranderingen in de klinische uitkomst. Hierbij moet ook aandacht zijn voor de analytische accuratesse van de test waarmee de intermediaire of surrogaat uitkomstmaat wordt gemeten. Samengestelde uitkomstmaten kunnen worden gebruikt als er sprake is van twee uitkomsten die duidelijk klinisch met elkaar verbonden zijn. Deze worden vaak gebruikt bij uitkomsten die weinig voorkomen, (bijvoorbeeld mortaliteit). Een ander samengestelde maat is de QALY, waarbij levensjaren en kwaliteit van leven met elkaar worden verbonden.

De keuze voor een bepaalde uitkomst hangt af van de te onderzoeken patiëntenpopulatie, van de aandoening en van het doel van de behandeling. De aanbeveling is om gevalideerde uitkomstmaten te gebruiken*, die een duidelijke relatie met de aandoening en de beoogde doelen van de behandeling hebben. Uitkomstmaten moeten relevant zijn voor de zorginterventie en daarom is het van belang deze voor aanvang van de evaluatiestudie af te stemmen met betrokken beroepsgroepen van zorgverleners en patiëntenorganisaties.

Zoals aangegeven in de standaardanalyse is de QALY de standaard uitkomstmaat in de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.

De uitkomsten van een economische evaluatie bestaan enerzijds uit klinische uitkomstmaten en maten die de kwaliteit van leven beschrijven en waarderen, en anderzijds uit de kosten van behandeling. Deze uitkomsten vormen de basis van de economische evaluatie.

Meer informatie over te gebruiken uitkomstmaten voor kwaliteit van leven is te vinden in paragraaf 3.3 en de verdiepingsmodule kwaliteit van leven en meer informatie over te gebruiken kosten(categorieën) en bepalen van zorgconsumptie staat beschreven in paragraaf 3.2 en de verdiepingsmodule over de kostenhandleiding.

1.3.5 *Tijdshorizon (T)*

De tijdshorizon van een economische evaluatie is bij voorkeur levenslang. Hiervan kan beargumenteerd afgeweken worden indien een levenslange tijdshorizon niet geschikt is. In dat geval moet de tijdshorizon van een economische evaluatie zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de verschillen tussen de effectiviteit en kosten van de te vergelijken interventies.

Aanvullende informatie over het vormgeven van het raamwerk van een economische evaluatie kan worden gevonden in een verscheidenheid aan literatuur.^{4,5}

1.4 **Scoping PICOT**

Stem de PICOT vooraf af met de relevante wetenschappelijke verenigingen van beroepsgroepen en patiëntenorganisaties. Zodoende kan de expertise en ervaring van beroepsgroepen en patiënten worden meegenomen bij het formuleren van de PICOT. Als een economische evaluatie wordt uitgevoerd op het verzoek van of ten behoeve van een beoordeling door Zorginstituut Nederland, dan moet het Zorginstituut van te voren betrokken worden bij het formuleren van de PICOT. Uitgebreide informatie hierover is te vinden in het herziende rapport 'Stand van de wetenschap en praktijk' uit 2015.²

* Onderbouwing van interne validiteit, reproduceerbaarheid en gevoeligheid van een uitkomstmaat op basis van wetenschappelijke publicaties.

2 Methode: analytische benadering

2.1 Analysetechniek

2.1.1 Typen economische evaluaties

Voor het uitvoeren van een economische evaluatie kan gekozen worden uit een aantal verschillende analyse technieken waarin twee of meer behandelingen met elkaar worden vergeleken. De meest voorkomende analyses zijn de kostenutiliteitsanalyse (KUA) en de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA). In aanvulling op een economische evaluatie kan een Budget Impact Analyse (BIA) worden uitgevoerd. Een BIA geeft informatie over de financiële gevolgen van de interventie. Voor het opstellen van een BIA gelden specifieke richtlijnen deze zijn te vinden in hoofdstuk 5.

Bij zowel een KEA als KUA worden de verschillende kosten (incrementele kosten) vergeleken met de verschillende effecten (incrementele effecten) van de te vergelijken behandelingen. Bij een KEA worden (klinische) effectmaten gebruikt (bijvoorbeeld millimeters kwik bij de bloeddruk, event free survival, of gewonnen levensjaren). Bij een KUA worden de effecten uitgedrukt in een generieke maat van voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren, ofwel Quality Adjusted Life Years (QALY). Deze QALYs kunnen worden bepaald met behulp van generieke meetinstrumenten zoals de EQ-5D (zie paragraaf 3.3 en de verdiepingmodule over kwaliteit van leven). Het voordeel van een KUA is dat de vergelijkbaarheid van de uitkomsten van analyses tussen verschillende ziektebeelden wordt vergroot. Bij een economische evaluatie in de gezondheidszorg dient standaard een KUA te worden uitgevoerd (zie standaardanalyse).

2.1.2 Analytische benadering

Met behulp van beslismodellen kunnen kosten en effecten van behandelingen worden berekend. Het gebruik van beslismodellen heeft als doel om op transparante en consistente wijze een vergelijking te kunnen maken in een complexe situatie. In het geval er geen enkel vergelijkend onderzoek dat voldoet aan de PICOT, zie hoofdstuk 1, voorhanden is dan is men aangewezen op een beslismodel.

De keuze voor een empirische aanpak (waarbij alle relevante kosten en effecten in één studie bij patiënten worden verzameld), dan wel voor een aanpak met modelleren dient goed te worden gemotiveerd. Indien wordt gekozen voor een modelmatige aanpak is de keuze voor een specifieke techniek sterk afhankelijk van onder meer de onderzoeksvraag en het ziektebeeld. De meest gebruikte modellen zijn: beslisbomen, 'state-transition' modellen (ook bekend als Markov modellen), 'discrete event' simulaties, en 'dynamic transmission' modellen. Aanbevelingen voor het kiezen van de meest aangewezen techniek zijn te vinden in de ISPOR/SMDM richtlijnen over modellering.⁶

2.2 Disconteren

Wanneer gegevens over de effecten en kosten verzameld of gepresenteerd worden over een periode langer dan één jaar moeten de effecten en kosten gegenereerd na het eerste jaar verdisconteerd worden. Voor de Nederlandse situatie moeten verschillende disconteringsvoeten worden aangehouden voor kosten en effecten. De kosten moeten met een constante disconteringsvoet van 4% worden verdisconteerd en toekomstige effecten met 1,5%.

2.3 Onzekerheidsanalyses

De resultaten van een economische evaluatie, verkregen met behulp van een model of een empirische studie, zijn omringd door onzekerheid. Onzekerheidsanalyses hebben een tweeledig doel:

- de mate van onzekerheid rond de gemiddelde kosten, effecten en kosteneffectiviteitsratio bepalen,
- de consequenties van deze onzekerheid kwantificeren, en bepalen of en hoe aanvullend onderzoek om de onzekerheid te reduceren waardevol kan zijn.

Het eerste doel wordt bereikt door onzekerheidsanalyses uit te voeren, en het tweede doel door het doen van een 'Value Of Information' (VOI) analyse.

Onzekerheid kan in eerste plaats worden veroorzaakt door verschillen van inzicht met betrekking tot te gebruiken methoden, de methodologische onzekerheid. Deze onzekerheid wordt ondervangen door deze

richtlijn en het gebruik van de standaardanalyse. Andere bronnen van onzekerheid zijn: variabiliteit in uitkomsten tussen verder identieke patiënten (deels te verklaren; heterogeniteit), schatten van gegevens op basis van beperkte informatie uit (steekproef-)data, structuur van een beslismodel of regressiemodel, en missende data. Aangezien de methoden om om te gaan met de verschillende bronnen van onzekerheid verschillen tussen een empirische analyse en een modelmatige analyse, worden deze apart beschreven.

Relevante bronnen

Uitgebreide achtergrondinformatie over variabiliteit, onzekerheid en heterogeniteit kan onder andere verkregen worden uit de volgende bronnen: Briggs et al.⁷, report 6⁷; Drummond et al.⁸; Bilcke et al.⁹; Briggs et al.¹⁰; Ramsey et al.⁵

2.3.1 *Onzekerheidsanalyses in een empirische economische evaluatie*

De gevolgen van variabiliteit kunnen inzichtelijk worden gemaakt door eventuele heterogeniteit aan te tonen. In een empirische analyse dienen voor alle subgroepen die vooraf zijn gedefinieerd subgroepanalyses te worden uitgevoerd.

Onzekerheid vanwege beperkte informatie kan worden gereduceerd door een voldoende grote steekproefomvang te kiezen bij het opzetten van studies en door bijvoorbeeld het ontstaan van missende waarden zoveel mogelijk te beperken.

Als een studie al is uitgevoerd dan dienen statistische methoden gebruikt te worden om de onzekerheid rond totale en incrementele kosten, effecten en de kosteneffectiviteitsratio te kwantificeren. De meest gebruikte methode om betrouwbaarheidsintervallen voor totale en incrementele kosten en de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) te bepalen is 'bootstrappen'.¹¹ Het aantal gebruikte trekkingen bij het bootstrappen dient aantoonbaar te leiden tot een stabiel resultaat. Betrouwbaarheidsintervallen rond de ICER leveren hierbij vaak niet de gewenste informatie op, bijvoorbeeld als uitkomsten over meerdere kwadranten van de Cost-Effectivenessplane (CE-plane) verdeeld zijn.

Indien een deel van de data missend is, is het belangrijk dat de statistische analyses die gebruikt worden om de data te analyseren rekening houden met het ontbreken van data, omdat dit anders kan resulteren in zowel incorrecte of biased gemiddelden als betrouwbaarheidsintervallen.

In de literatuur zijn zowel naïeve (zoals complete cases, mean imputation en last value carried forward) als statistisch juiste methoden (zoals multiple imputation en EM algoritme) te vinden om te corrigeren voor missende waarden. In economische evaluaties dient men 'state of the art' methoden te gebruiken om de onzekerheid juist te schatten in aanwezigheid van missende data en daarom zal vaak multiple imputation de optimale methode zijn. Vervolgens dient via scenarioanalyses nagegaan te worden of het toepassen van een andere gepaste methode tot grote verschillen in zowel de puntschattingen als betrouwbaarheidsintervallen leidt.

Regressietechnieken kunnen worden gebruikt om precisie te vergroten en te corrigeren voor verschillen tussen de groepen uit de studie. Indien regressietechnieken worden gebruikt om gemiddelde kosten en effecten te bepalen, dient de keuze voor de regressietechniek en de bepaling van het regressiemodel duidelijk te worden beargumenteerd. De eventuele impact van aannames in de regressieanalyse op de uitkomsten dient te worden getoond in sensitiviteitsanalyses, evenals de impact van het variëren van regressieparameters binnen hun 95% betrouwbaarheidsinterval. Onzekerheid in vaste parameterwaarden, zoals de prijzen moet worden getoond in gevoeligheidsanalyses.

Relevante bronnen

Zie verder Ramsey et al. (2015).⁵ Toelichting over uitleg methoden om te corrigeren voor missende data is te vinden in Sterne et al. met betrekking tot imputatietechnieken (2009)¹² en meer specifiek voor kostendata in Oostenbrink en Al (2005).¹³

2.3.2 *Onzekerheidsanalyses in een modelmatige economische evaluatie*

In patiënt-level modellen speelt variabiliteit een rol. Het is van belang dat de omvang van de gesimuleerde populatie aantoonbaar tot een stabiel resultaat leidt. Verder is het van belang dat de variabiliteit duidelijk wordt onderscheiden van de parameteronzekerheid. Indien heterogeniteit relevant is, dienen subgroepanalyses te worden gedaan en beschreven. Heterogeniteit dient te worden getoond in subgroepanalyses, waarbij voor de keuze van subgroepen de scoping leidend is.

De invloed van *parameteronzekerheid* dient met behulp van probabilistische sensitiviteitsanalyses (PSA) te worden bekeken. Hierin moeten alle onzekere parameters worden meegenomen. De gebruikte distributies moeten worden gerapporteerd en verantwoord. De keuze van de verdeling hangt met name af van de logische beperkingen van een invoerparameter.¹⁰ De mate van variatie in de verdeling moet ook altijd worden verantwoord. Deze zal waar mogelijk gebaseerd moeten worden op geobserveerde variatie in studies (bijvoorbeeld standaard fouten en betrouwbaarheidsintervallen). Het aantal gebruikte iteraties in de PSA dient aantoonbaar te leiden tot een stabiel resultaat. De ICER dient te worden berekend door de gemiddelde kosten en gemiddelde effecten over alle PSA iteraties op elkaar te delen. Univariate en multivariate gevoeligheidsanalyse's dienen daarnaast gebruikt te worden om inzicht te geven in de relatieve invloed van invoerparameters op de ICER en in de gevolgen van vaste waarden in het model zoals disconteringsvoeten en prijzen.

De implicaties van structurele aannames moeten inzichtelijk gemaakt worden. Bij het in kaart brengen van *structurele onzekerheid* moeten de modelaannames in een helder overzicht gepresenteerd worden en de gemaakte keuzen moeten worden onderbouwd. De invloed van de aannames op de resultaten van een beslismodel moet worden verkend met behulp van scenarioanalyses.

2.3.3 Value of information analyse

Een Value Of Information (VOI) analyse wordt uitgevoerd op basis van de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De verwachte waarde van perfecte informatie (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kwantificeert in de eerste plaats de consequenties van de onzekerheid rondom de parameters. Indien er beslissingonzekerheid is (de kans dat de interventie kosteneffectief minder dan 100% is bij de geldende referentiewaarde en wel meer dan 0%) dient een EVPI bij alle modelmatige economische evaluaties te worden berekend.

Aanvullende VOI analyses kunnen worden gebruikt om de vraag te beantwoorden of, en welk, aanvullend onderzoek doelmatig is, en of de definitieve beslissing al dan niet moet worden uitgesteld om de resultaten van verder onderzoek af te wachten. Deze analyses zijn relevant als aanvullend onderzoek en/of uitstel van de beslissing een reële beleids optie is. In de verdiepingmodule 'Onzekerheid en VOI' wordt uitgebreid in gegaan op de betekenis en toepassing van VOI. In diezelfde module wordt in een stroomschema aangegeven welke VOI analyses wanneer dienen te worden uitgevoerd.

2.4 Missende data

Op verschillende manieren kan er data ontbreken. In paragraaf 2.3 is al besproken dat missende data in een empirische analyse integraal onderdeel is van de statistische onzekerheid. In deze sectie zal worden ingegaan op missende data in beslismodellen.

2.4.1 Missende data in modelmatige economische evaluaties

In een op een beslismodel gebaseerde economische evaluatie werken de consequenties van missende data in empirisch onderzoek door bij het schatten van parameterwaarden. Het kan ook voorkomen dat geen evidentie beschikbaar is om een parameterwaarde te schatten. Dit is nooit een reden de parameter niet op te nemen in het beslismodel. In het model moeten hierover aannames geformuleerd worden die zijn voorgelegd aan een panel van experts.

2.4.2 Extrapolatietechnieken

Een type missende data dat met name een rol speelt in modelmatige economische evaluaties betreffen de missende data op de lange termijn. In dat geval kunnen alleen analyses voor een langere tijds horizon gedaan worden door gebruik te maken van extrapolatietechnieken om zo de totale overlevingswinst te kunnen bepalen. Longitudinale time-to-event data (bijvoorbeeld overlevingsdata of tijd-tot-relapse data) worden hoofdzakelijk geëxtrapoleerd door een parametrische verdeling voor de data te veronderstellen. Door de parameters van deze verdeling te schatten met behulp van de geobserveerde data kan vervolgens geëxtrapoleerd worden. De onzekerheid rondom deze parameters dient mee te worden geïnccludeerd in de PSA. Veel gebruikte parametrische methoden of modellen zijn exponentieel, Weibull, Gompertz, log-logistische en lognormaal, maar ook meer complexe en flexibelere methoden zijn mogelijk.

Aangezien de verschillende methoden tot andere uitkomsten kunnen leiden, dient altijd onderbouwd te worden waarom voor een bepaalde methode gekozen is. Verder dient met scenarioanalyses onderzocht te worden hoe de resultaten veranderen indien andere verdelingen gekozen zouden worden. Tevens is het belangrijk de resultaten te rapporteren van de statistische testen die gebruikt worden om de mate van passendheid van de verschillende verdelingen bij de geobserveerde data te vergelijken.

Relevante bron

Toelichting over uitleg van survival analysemethoden is te vinden in NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials- extrapolation with patient-level data.¹⁴

2.5 Validiteit evaluatie

Generaliseerbaarheid van resultaten

Zowel empirische studies als evaluaties op basis van beslismodellen dienen inzicht te geven in de relevantie van de uitkomsten voor de specifieke situatie in Nederland. Dit betreft zowel de generaliseerbaarheid van specifieke resultaten van empirische studies naar de algemene populatie als de validiteit van het gebruikte beslismodel.

Validatie van beslismodellen

Indien bij een economische evaluatie gebruik wordt gemaakt van een beslismodel moet het model worden gevalideerd. Het doel van de validatie is om de bruikbaarheid, betrouwbaarheid en geloofwaardigheid van de resultaten te kunnen vaststellen. De validatie dient zowel het conceptuele model, de invoergegevens, de softwarematige implementatie (code) als de modeluitkomsten te beslaan. In de rapportage moet inzicht worden gegeven hoe deze validatie is uitgevoerd en wat het resultaat hiervan was. Om de validering van het model optimaal te rapporteren, gaat de voorkeur uit om hier een speciaal voor ontwikkelde tool voor te gebruiken als checklist voor de relevante onderdelen en testen en voor een systematische weergave van de uitgevoerde validatiestappen. Een voorbeeld van een beschikbare tool hiervoor is AdViSHE.¹⁵

3 Inputgegevens

3.1 Effectiviteit

De economische evaluatie kan worden uitgevoerd als onderdeel van een empirische studie (piggy-back studie bij een RCT of observationele studie) of een modelmatige studie. Indien het gaat om een empirische studie zullen de inputgegevens over effectiviteit afkomstig zijn van de studie. Aanvullende data over de effectiviteit moet indien nodig uit andere relevante literatuur worden meegenomen.

Een modelmatige economische evaluatie moet gebaseerd zijn op data van alle relevante studies met een voldoende wetenschappelijke kwaliteit. Hoe deze studies moeten worden geïdentificeerd en welk niveau van bewijs voor effectiviteit minimaal vereist is, is afhankelijk van de vraagstelling. Daarom moet de vraagstelling scherp worden geformuleerd, zie paragraaf 1.3: *PICOT of vraagstelling*.

Zoals aangegeven in het recente rapport 'Stand van de wetenschap en praktijk' is het daarnaast van belang om voor het verzamelen van literatuur of het opzetten van een effectiviteitsstudie een inschatting te maken van de kenmerken van het onderzoek die, gegeven de interventie en indicatie, wenselijk en haalbaar zijn.²

3.1.1 Literatuursearch

Er moet systematisch gezocht worden naar relevante literatuur volgens een protocol dat van te voren is vastgesteld. De zoekstrategie met relevante databases en tijdsrestrictie moet worden gerapporteerd (in een appendix), zodat deze controleerbaar is. Er moet een overzicht worden gemaakt van alle geselecteerde studies en de daarvoor gebruikte criteria. Er moet gerapporteerd worden waarom studies geïnccludeerd dan wel geëxcludeerd zijn.

3.1.2 Relevante studies

Op basis van de resultaten van de literatuursearch moet een overzicht worden gemaakt van bestaande evidentie en een kwantitatieve effectschatting. Deze laatste kan gebaseerd zijn op gepubliceerde studies en/of nieuwe empirische gegevens. In alle gevallen dient de gebruikte methode systematisch en compleet te zijn en zoveel mogelijk bias te vermijden.

Systematische review

Bij een modelmatige economische evaluatie moeten data over klinische effectiviteit onderbouwd zijn met een systematische review van de literatuur. Indien de kwaliteit van de systematische review voldoende is kan deze gebruikt worden. Is dit niet het geval dan wordt aanbevolen een systematische review te doen en het verzamelde wetenschappelijk bewijs systematisch te beoordelen met behulp van de GRADE methodiek, oftewel 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. De GRADE-methode is een systematische, integrale en transparante methode om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs te beoordelen en te graderen. Voor uitgebreide informatie over de GRADE-systematiek zie het rapport 'Stand van de wetenschap en praktijk'², en het GRADE handboek.¹⁶

Gerandomiseerde studies

Het wordt sterk aanbevolen een systematische review uit te voeren op basis van gerandomiseerde studies van voldoende kwaliteit.¹⁷ Een goed opgezet en uitgevoerd gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek (randomised controlled clinical trial – RCT) geeft in principe de minste kans op vertekening van het effect en geeft daarom de hoogste mate van zekerheid over de causale relatie tussen de interventie en het waargenomen effect (of dat effect nu gunstig of ongunstig is). Andere onderzoekdesigns hebben als nadeel dat er meer kans is op bias (confounding, informatie- en selectie-bias), i.e. de mogelijkheid dat andere (onbekende) factoren een rol spelen die kunnen leiden tot onder- of overschatting van het verschil in effect van de interventie ten opzichte van de behandeling waarmee vergeleken wordt. Het GRADE handboek¹⁶ gaat uitgebreid in op het beoordelen van de methodologische kwaliteit of risk of bias van gerandomiseerde studies en het uitvoeren van de GRADE-beoordeling.

Niet-gerandomiseerde studies

Er zijn lang niet altijd resultaten van RCT's beschikbaar in de literatuur. Daarnaast kent een RCT ook nadelen en beperkingen. Er zijn daarom situaties denkbaar waarin niet-gerandomiseerde of niet-verge-

lijkende studies volstaan of zelfs de voorkeur hebben, bijvoorbeeld wanneer er een duidelijke dosis response relatie is, het natuurlijk beloop van een aandoening bekend is of bij zeldzame ziektes. Aanvullend kan observationeel onderzoek volstaan om effecten of bijwerkingen op de langere termijn te ontdekken en de voorkeur hebben indien (resultaten van) zorggebruik zoals toegepast in de dagelijkse praktijk moet worden gemeten, in plaats van onder streng gecontroleerde onderzoeksomstandigheden.^{18,19}

Indien gebruik wordt gemaakt van niet-gerandomiseerde studies, zoals observationele studies, is het van belang dat potentiële bias voldoende geëxploreerd en gerapporteerd wordt. In de economische evaluatie dient hier rekening mee te worden gehouden. Het GRADE handboek¹⁶ gaat in op het beoordelen van de methodologische kwaliteit of risk of bias van niet-gerandomiseerde studies en het uitvoeren van de GRADE-beoordeling. Naast het GRADE handboek¹⁶ zijn er twee andere veelgebruikte instrumenten om de methodologische kwaliteit of risk of bias te bepalen van niet-gerandomiseerde studies, namelijk de Newcastle Ottawa Scale²⁰ en de Down and Black Instrument.²¹

3.1.3 *Directe versus indirecte vergelijkingen*

Het wordt sterk aanbevolen om de evidence synthese te doen op basis van gerandomiseerde studies met *directe* (head-to-head) vergelijkingen, omdat deze methode het meest betrouwbare bewijs genereert voor de waarde van een bepaalde interventie ten opzichte van de standaardbehandeling. Als er ook maar één gerandomiseerde studie van voldoende kwaliteit met een directe vergelijking bestaat dient deze te worden gebruikt.

Echter, deze ideale situatie doet zich lang niet altijd voor. Dan kunnen *indirect* vergelijkende studies worden gebruikt. Bij een indirecte vergelijking worden resultaten van studiearmen uit verschillende onderzoeken met elkaar vergeleken. Dit zijn bij voorkeur studiearmen uit gerandomiseerde studies met indirecte vergelijkingen en niet-gerandomiseerde studies, zoals observationele cohorts, waarbij dus 1 studiearm met een relevante patiëntengroep wordt geselecteerd.

Bij het uitvoeren van indirecte vergelijkingen dienen onderzoekers te komen tot een zorgvuldige selectie van studies om zoveel mogelijke bias te voorkomen. De aanbeveling is om gebruik te maken van 'state of the art' methodes om indirecte vergelijkingen met elkaar te combineren in één kwantitatieve analyse: Bayesiaans²² dan wel frequentistisch²³, zijnde mixed treatment comparison (MTC) of netwerk meta-analyse. Hiervoor moet ook de kwaliteit van het bewijs bij voorkeur beoordeeld worden bij voorkeur met behulp van de GRADE methodiek.²⁴

Placebo-gecontroleerde studies

In principe is placebo-gecontroleerd onderzoek niet bruikbaar voor economische evaluaties, aangezien placebo geen standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling is in de praktijk. Placebo-gecontroleerde studies kunnen wel worden meegenomen in een mixed treatment comparison of netwerk meta-analyse om het netwerk te completeren.

Indien placebo gezien wordt als proxy voor 'best ondersteunde zorg', hetgeen wel een gebruikelijke behandeling kan zijn, dient dit goed te worden onderbouwd.

3.1.4 *Bronnen voor klinische effectiviteit*

Data over klinische effectiviteit moeten onderbouwd zijn met een systematische review van de literatuur. Het klinische bewijs moet gebaseerd zijn op de meest geschikte bron, gegeven de vraagstelling. De voorkeur wordt gegeven aan studies met een zo hoog mogelijk niveau van bewijs en zo min mogelijk risico op bias. De kwaliteit van alle studies moet bepaald en gerapporteerd worden.

Voor uitgebreide informatie over ondermeer het systematisch beoordelen van de effectiviteit van een interventie, de GRADE methodiek en het meenemen van indirecte vergelijkingen verwijzen we naar het rapport Stand van de wetenschap en praktijk wat in 2015 is geactualiseerd.²

Relevante bronnen

Voor aanvullende informatie over MTC wordt verwezen naar het Cochrane handboek²⁵ en de ISPOR task-force.²⁶ Op de Cochrane site staat een volledig overzicht met tools en programma's voor het uitvoeren van netwerkmeta-analyses: <http://cmimg.cochrane.org/network-meta-analysis-toolkit>.

Twee veel gebruikte software programma's zijn:

- Bayesiaans: <http://drugis.org/software/r-packages/gemtc>
- Frequentistisch: <http://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/index.html>

3.2 Kosten

Voor de identificatie, de meting en de waardering van de kosten moet gebruik worden gemaakt van de 'Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg' (2015).²⁷ Het doel van het gebruik van deze handleiding is het bevorderen van de uniformiteit en standaardisatie van kostenidentificatie, -meting en -waardering binnen economische evaluaties van zorginterventies.

3.2.1 Kostenidentificatie

Economische evaluaties moeten worden uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Dit betekent dat alle relevante kosten en effecten moeten worden geïnccludeerd, ongeacht wie ze draagt. Het gaat daarbij niet alleen om de kosten binnen de gezondheidszorg, maar ook de kosten voor de patiënt en de familie (bijvoorbeeld door mantelzorg), evenals de kosten die optreden in andere maatschappelijke sectoren (zoals onderwijs of justitie) en kosten door productiviteitsverliezen.

Alle kostencategorieën moeten afzonderlijk worden beschreven en toegelicht. Daarbij moet goed in de gaten worden gehouden of er geen dubbelstellingen optreden.

Als er daarnaast wordt gekozen voor het presenteren van de resultaten vanuit een ander perspectief dan het maatschappelijke perspectief, moeten alle relevante kosten en kostencategorieën voor dat perspectief duidelijk worden gedefinieerd en geïnccludeerd. Hierbij kan het nodig zijn ook de waardering aan te passen aan het perspectief.

In tabel 3 staat een overzicht van de relevante kostencategorieën die horen bij het maatschappelijk perspectief. Aanvullend een voorbeeld waarin de kostencategorieën die horen bij het gezondheidszorg-perspectief staan weergegeven.

Tabel 3: Perspectieven en bijbehorende kostencategorieën

Perspectief	Kostencategorieën	Specificatie kosten
Maatschappelijk perspectief	Kosten binnen de gezondheidszorg	- Alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met de interventie - Alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren
	Kosten van patiënten en familie	Bijvoorbeeld: - Reiskosten - Eigen betalingen - Tijdskosten - Kosten van mantelzorg
	Kosten in andere sectoren	- Kosten gemaakt in sectoren buiten de zorg, bijvoorbeeld door gemeenten, in onderwijs of door vrijwilligers - Productiviteitsverliezen: kosten van verzuim of improductiviteit tijdens werk (presenteïsme) en onbetaald werk

Perspectief	Kostencategorieën	Specificatie kosten
Gezondheidszorg-perspectief	Zorgsector	- Alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met de interventie - Alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren

Bron: Drummond et al. (2015)⁸

Kosten kunnen gedefinieerd worden met behulp van de formule: kosten = volume*prijs. Om tot de volumecomponent te komen moeten eenheden gemeten worden en met behulp van de prijs per eenheid kunnen de eenheden gewaardeerd worden.

3.2.2 Volumemeting

Na de identificatie van de kostensoorten die in de analyse moeten worden meegenomen, zullen de volumina (bijvoorbeeld zorggebruik) moeten worden gemeten. Deze meting bestaat uit het inventariseren van de inzet van mensen en middelen tijdens, na en soms ook voor de interventie. Indien gebruik wordt gemaakt van volumegegevens uit internationale onderzoeken moeten deze worden gevalideerd voor gebruik in de Nederlandse situatie.

3.2.3 Kostenwaardering

De geïdentificeerde en gemeten volume-eenheden moeten vervolgens gewaardeerd worden in monetaire eenheden. De 'kostenhandleiding'²⁷ bevat hiervoor, naast richtlijnen voor het zelf uitvoeren van kostprijsonderzoek, voor een aantal veelvoorkomende eenheden concrete referentieprijzen.

3.2.4 Kostencategorieën

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie *kosten binnen de gezondheidszorg* vallen twee soorten kosten die beide onderdeel dienen te zijn van de economische evaluatie:

- Alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie.
- Alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen zowel zogenaamde 'gerelateerde kosten' zijn (bijvoorbeeld bloedverdunners na een hartoperatie) of 'niet gerelateerde kosten' (bijvoorbeeld de kosten van een gebroken heup in de gewonnen levensjaren na een harttransplantatie). Beide soorten kosten dienen in een economische evaluatie van een levensverlengende interventie te worden meegenomen. Meer informatie over het berekenen (ook niet-gerelateerde) van kosten in gewonnen levensjaren is te vinden in de verdiepingsmodule 'kostenhandleiding'.

Kosten van patiënt en familie

De kosten voor patiënt en familie kunnen onder andere bestaan uit reiskosten, eigen betalingen of aanpassingen van de eigen woning. Een van de belangrijkste kostenposten betreft de tijd die de interventie de patiënt en diens familie kost. Bijvoorbeeld de tijd van een patiënt om een behandeling te ondergaan of de tijd die het bieden van informele zorg (mantelzorg) kost. De tijd die aan mantelzorg wordt besteed kan ten koste gaan van betaald werk, onbetaald werk en vrije tijd. Meer informatie over het waarderen van mantelzorg en tijdskosten van patiënten is te vinden in de verdiepingsmodule 'Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg'.²⁷

Kosten binnen andere sectoren

Welke kosten gemaakt worden in andere sectoren is sterk afhankelijk van de te evalueren interventie. Dit kan bijvoorbeeld gaan om kosten die een gemeente maakt voor welzijnswerk, kosten van speciaal onderwijs of justitie, of de kosten van vrijwilligers. Belangrijk is om volledig te zijn, en dubbelstellingen te vermijden. Meer informatie over het waarderen van kosten binnen andere sectoren is beschikbaar in de verdiepingsmodule 'kostenhandleiding'²⁷. Meer informatie is ook te vinden in de Handleiding intersectorale kosten en baten²⁸ (www.maastrichtuniversity.nl/web/Main/Sitewide/Content/ClassificatiedentificatieEnWaarderingVanIntersectoraleKostenEnBatenVanPreventieveInterventies.htm).

Indien ziekte of behandeling mensen belemmert om productief te zijn, leidt dit tot kosten. Niet alleen betaalde productiviteit (betaald werk) is daarbij van belang, maar ook onbetaald werk. In beide gevallen dient te worden bepaald welke productiviteitsverliezen (of –winsten) er optreden en dienen deze te worden gewaardeerd. Bij betaald werk is daarbij een onderscheid te maken tussen verminderde productiviteit op het werk ('presenteïsme') en verzuim van het werk ('absenteïsme'), die beide van belang kunnen zijn.

Voor het waarderen van productiviteitsverliezen als gevolg van verzuim van betaald werk dient in economische evaluaties de frictiekostenmethode te worden gehanteerd. Hierbij wordt uitgegaan van het idee dat zieke werknemers bij langdurige afwezigheid vervangen kunnen worden. Productiviteitsverliezen treden daardoor voornamelijk op gedurende de periode die een werkgever nodig heeft om een zieke werknemer te vervangen, de frictieperiode. Voor Nederland wordt een frictieperiode van 85 kalenderdagen (12 weken) gehanteerd. Meer informatie en toelichting op de wijze van berekenen van productiviteitsverliezen met de frictiekostenmethode is beschikbaar in de verdiepingsmodule 'kostenhandleiding'²⁷. Een andere methode is de 'Human Capital' methode, maar deze wordt niet aanbevolen.

3.2.5 *Inflatiecorrectie/prijsindexering*

Bij het bepalen van kosten in economische evaluaties moet altijd vermeld worden op welk jaar de vastgestelde prijzen betrekking hebben. Wanneer kostprijzen van verschillende eenheden of volumes niet uit hetzelfde kalenderjaar komen, dan moeten de prijzen gecorrigeerd worden voor inflatie tussen de jaren. Dit wordt gedaan met de consumentenprijsindex (CPI), te vinden binnen Statline van het CBS. Meer informatie en toelichting is beschikbaar in de verdiepingsmodule 'kostenhandleiding'.²⁷

3.2.6 *Bronnen voor kostendata*

Voor kosten moet zoveel mogelijk gebruik gemaakt worden van nationale gegevens, zowel wat betreft de volumina als de kostprijs per eenheid. De 'Kostenhandleiding' gaat uitgebreid in op methoden van het meten van volumes en standaard kostprijzen. Indien er geen nationale kostengegevens beschikbaar zijn moeten de gebruikte buitenlandse gegevens gevalideerd worden voor de Nederlandse setting. Dit kan onder andere door het raadplegen van experts.

3.3 **Kwaliteit van leven**

3.3.1 *Quality Adjusted Life Years (QALYs)*

Interventies kunnen een effect hebben op de levensduur en/of de kwaliteit van leven. In economische evaluaties zijn beide belangrijk en kunnen beide gebruikt worden om de kosten te rechtvaardigen. De relevantie van de effecten op levensduur en kwaliteit van leven ten opzichte van de kosten dient te worden aangetoond door middel van een 'kostenutiliteitsanalyse' (KUA). De 'utiliteiten' van de KUA worden geoperationaliseerd door 'kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren', ofwel 'Quality Adjusted Life Years': QALYs.

3.3.2 *Correctiefactoren van kwaliteit van leven*

De kwaliteit van leven in het kader van meten van QALYs, moet worden vastgesteld middels gevalideerde generieke kwaliteit van leven vragenlijsten die door patiënten worden ingevuld. De uitkomstmaten van die vragenlijsten zijn 'gezondheidstoestanden' die gedefinieerd zijn in termen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. De gevalideerde vragenlijsten koppelen een 'kwaliteit van leven correctie' aan

de gezondheidstoestanden. Deze correctiefactor wordt een 'weging', 'waardering' of 'utiliteit' genoemd. Deze 'waarderingen voor de kwaliteit van leven' moet bestaan uit een weging van de 'kwaliteit van leven' ten opzichte van 'tijd van leven'. De waarderingen voor de gezondheidstoestanden van de patiënten moeten gebaseerd zijn op de preferenties van de algemene bevolking, zodat de analyses uitgevoerd kunnen worden vanuit het maatschappelijk perspectief.

3.3.3

Standaardanalyse

Vanwege de mogelijke verschillen in de waardering van kwaliteit van leven die ontstaan bij het gebruik van verschillende vragenlijsten, dient de kwaliteit van leven altijd gemeten te worden met de EQ-5D-5L en dient de waardering plaats te vinden met Nederlandse waarderingen²⁹. Dit kan worden gezien als een vereenvoudiging van de werkelijkheid en is daardoor niet in alle gevallen²⁹ afdoende. Alternatieve vragenlijsten en andere methoden om de kwaliteit van leven in kaart te brengen mogen daarom náást de standaardanalyse worden aangeboden. Deze alternatieven vervangen de standaardanalyse niet, maar kunnen noodzakelijk zijn om het volledige effect in kaart te brengen. Dit houdt dus in dat ook wanneer verwacht wordt dat de EQ-5D-5L niet sensitief is, de EQ-5D-5L toch moet worden afgenomen. De alternatieven worden in de verdiepingmodule over kwaliteit van leven besproken.

3.3.4

Rapportage

Indien alternatieven worden gepresenteerd naast de standaardanalyse, moet deze alternatieven gemotiveerd worden en moet de validatie daarvan worden omschreven. Bij een beslismodel met gezondheidstoestanden moeten de waarderingen per gezondheidstoestand worden weergegeven. Wanneer de QALYs worden geschat door een 'area under the curve' analyse, moet het verloop van de gemiddelde kwaliteit van leven in de tijd worden weergegeven. Wanneer de waarderingen van kwaliteit van leven uit de literatuur worden gehaald, moet per waardering vermeld worden: de vragenlijst of waarderingstechniek, de nationaliteit van de respondenten en het perspectief (patiëntwaarderingen of maatschappelijke waarderingen).

3.4

Expert opinie

Indien data aantoonbaar ontbreken, kan gebruik gemaakt worden van een panel van experts om data voor 'input' in een model of voor het vormgeven van een model te verkrijgen. Een gangbare methode om expert panels te organiseren is bijvoorbeeld de Delphi methode. Indien experts worden geraadpleegd moet inzicht gegeven worden in (de wijze van) selectie van de experts om de onafhankelijkheid en de deskundigheid van de deelnemers na te kunnen gaan. De wijze van informatievergaring, de totstandkoming van eventuele consensus en de analysemethode moeten beschreven worden. Tot slot moeten de gebruikte gegevens die afkomstig zijn van het expert panel worden gerapporteerd, en moeten sensitiviteitsanalyses worden uitgevoerd om de impact van onzekerheid op de resultaten inzichtelijk te maken.

4 Rapportage

4.1 Rapportage inputwaarden

4.1.1 *Rapportage effectiviteitsgegevens*

Indien de inputwaarden over de effectiviteit zijn gebaseerd op specifieke klinische studies, moeten de resultaten van de klinische studies gerapporteerd worden. Het gaat hier zowel om de karakteristieken van de onderzochte patiëntengroep (leeftijd, geslacht, baseline gegevens van klinisch relevante parameters, etcetera), als ook de effectiviteit van de interventie. De effecten kunnen worden gerapporteerd aan de hand van de tevoren gedefinieerde klinisch relevante uitkomstmaten en minimaal klinisch relevant verschil of maximaal klinisch toelaatbaar contrast.

Indien schattingen zijn gebaseerd op systematische reviews en meta-analyses, dienen de gebruikte methodes helder gerapporteerd te worden.

4.1.2 *Rapportage kosten*

De prijzen en volumes van alle kostencomponenten dienen afzonderlijk te worden gerapporteerd. Indien er sprake is van een interventie met invloed op de levensverwachting, en dus de zorgkosten in gewonnen levensjaren relevant zijn, moeten er twee aparte scenario's worden getoond. In het eerste scenario worden alle kosten gerapporteerd inclusief de niet-gerelateerde zorgkosten in gewonnen levensjaren. In een tweede scenario kan het effect van het meenemen van niet-gerelateerde zorgkosten in gewonnen levensjaren inzichtelijk worden gemaakt. Vaak is het echter lastig om onderscheid te maken tussen gerelateerde en niet-gerelateerde kosten. Dan is een scenario met alleen de interventiekosten informatiever.

4.1.3 *Rapportage kwaliteit van leven*

In de rapportage moet per kwaliteit van leven waardering vermeld worden welk instrument of techniek is gebruikt, wat de nationaliteit van de respondenten was, en wat het perspectief (patiënt of maatschappelijk) was. Indien wordt afgeweken van de standaardanalyse (EQ-5D-5L, Nederlands waardering²⁹) dient dit beargumenteerd te worden. Er moet bijvoorbeeld gerapporteerd worden waarom kwaliteit van leven data uit andere landen generaliseerbaar zijn naar de Nederlandse situatie.

Indien additionele maten worden gepresenteerd naast het standaard instrument (EQ-5D-5L), moet de validiteit daarvan worden onderbouwd aan de hand van wetenschappelijke publicaties. Bij een modelstudie met gezondheidstoestanden moeten de waarderingen per gezondheidstoestand worden weergegeven. Wanneer de QALYs worden geschat door een 'area under the curve' analyse, moet het verloop van de gemiddelde kwaliteit van leven in de tijd worden weergegeven in een tabel of grafiek. Wanneer waarderingen van kwaliteit van leven uit de literatuur worden gehaald, moet per waardering vermeld worden welke vragenlijst of waarderingstechniek is gebruikt, wat de nationaliteit van de respondenten en wat het perspectief is (patiënt of maatschappelijk).

4.1.4 *Rapportage missende data*

In elke op een empirische studie gebaseerde economische evaluatie hoort beschreven te worden of er sprake is van missende data, en zo ja, hoe hiermee rekening is gehouden in de analyses. Hierbij is het ook van belang te rapporteren over de hoeveelheid ontbrekende data, of patiënten met missende data afwijken van patiënten zonder missende data en of het missend zijn onderdeel van het studiedesign was. Indien veel data ontbreekt, verdient het de voorkeur op een aantal verschillende manieren hiervoor te corrigeren, om na te gaan hoe gevoelig de uitkomsten zijn voor de analysemethode (meer informatie zie paragraaf 2.3.1).

In een op een beslismodel gebaseerde economische evaluatie dient voor alle parameters van het model de hierboven gevraagde informatie te worden beschreven. Daar waar schattingen gebaseerd zijn op gepubliceerde studies zal dit niet altijd mogelijk zijn, bij voorkeur wordt dan expliciet vermeld dat de betreffende studie geen details vermeldde over eventuele missende data. Indien gebruik is gemaakt van expert opinie dienen de argumenten en de methoden duidelijk te zijn omschreven.

4.2 Rapportage van resultaten base-case analyse

De rapportage dient de resultaten van de voorgescreven analyses te presenteren. We onderscheiden daarbij de resultaten uit de base-case en de resultaten (deze paragraaf) uit onzekerheidsanalyses (zie paragraaf 4.3).

De rapportage hoort zowel de absolute kosten en absolute gezondheidseffecten voor de interventie en de vergelijkende behandeling te bevatten, de incrementele kosten en effecten, en de ICER. Deze resultaten moeten zowel met én zonder discontering gepresenteerd worden. De absolute en incrementele kosten dienen uitgesplitst naar kostencategorie en als totaal gepresenteerd te worden.

Voor de gezondheidsuitkomsten geldt, dat in ieder geval QALYs en gewonnen levensjaren moeten worden gepresenteerd. Indien relevant kunnen daarnaast andere gezondheidsuitkomsten en bijwerkingen gescheiden worden gepresenteerd.

Er dient zowel een ICER met de QALY als een ICER met gewonnen levensjaren als uitkomst gepresenteerd te worden. Voor additionele relevante gezondheidsuitkomst dienen ook ICERs gepresenteerd te worden.

Afhankelijk van de onderzoeksvraag en de beoogde gebruiker kunnen resultaten vanuit meerdere perspectieven gepresenteerd worden. De resultaten moeten ten minste vanuit het maatschappelijk perspectief gepresenteerd worden. Indien opgenomen in de vraagstelling, moeten de resultaten voor subgroepen gepresenteerd worden.

In het geval dat er meer dan twee interventies worden vergeleken in de analyse, dienen de resultaten en ICERs van de verschillende interventies overzichtelijk gepresenteerd te worden. Deze moeten gesorteerd worden op oplopende kosten. De interventies moeten daarnaast door middel van een 'full incremental comparison' worden vergeleken. De totale of absolute kosten en effecten van de verschillende interventies moeten grafisch in een cost-effectiveness plane (CE-plane) weergegeven worden. Hierbij moet ook worden aangegeven of er sprake is van 'extended dominance'.

4.3 Rapportage onzekerheidsanalyses

De onzekerheidsanalyses genoemd in paragraaf 2.2 hebben als doel (de invloed van) verschillende onzekerheden te tonen. De presentatie van deze analyses dient minimaal de volgende onderdelen te bevatten.

4.3.1 *Sensitiviteit en scenarioanalyses*

Bij de sensitiviteitsanalyse moeten de effecten van variatie van de inputparameters overzichtelijk worden weergegeven. De weergave van de sensitiviteitsanalyses voor parameteronzekerheid hoort de minimale en maximale ICER (verdisconteerd) te bevatten van de gekozen spreiding, alsmede de incrementele kosten en effecten waaruit deze ICERs zijn opgebouwd. Daarbij moet inzichtelijk worden gemaakt welke limietwaardes voor de spreiding zijn gekozen en waarom. Aanbevolen wordt om de resultaten van de meest invloedrijke parameters zowel in een tabel als grafisch in de vorm van een Tornado diagram weer te geven. Resultaten worden altijd gepresenteerd en vergeleken met resultaten uit de base-case analyse.

De resultaten van scenarioanalyses worden bij voorkeur in tabelvorm gepresenteerd met daarin de incrementele kosten en effecten en de ICER.

4.3.2 *Probabilistische sensitiviteitsanalyses en meetonzekerheden*

De resultaten van de PSA of van een (bootstrap)analyse van de meetonzekerheid in economische evaluatie op basis van empirische data moeten grafisch worden weergegeven in een scatterplot met de incrementele kosten op de y-as en de incrementele effecten op de x-as (CE-plane).

Resultaten van de PSA moeten tevens worden weergegeven in de vorm van een cost-effectiveness acceptability curve (CEAC). In het algemeen is een CEAC een meer inzichtelijke wijze om de onzekerheid rond een ICER weer te geven dan een betrouwbaarheidsinterval, daar de laatste niet interpreteerbaar is

als uitkomsten over meerdere kwadranten van de CE-plane verdeeld zijn. In geval van meer dan twee te vergelijken interventies dient in plaats van een enkele CEAC een familie van CEACs met een cost efficiency frontier te worden weergegeven.³⁰ Een andere mogelijkheid is om voor elke interventie de net benefit uit te rekenen en met elkaar te vergelijken. Daarbij moet gebruik worden gemaakt van een range van relevant geachte referentiewaarden (thresholds) van de ICER. Meer informatie hierover is te vinden in het boek van Briggs et al.¹⁰

4.3.3

Value of information analyse

De resultaten van EVPI dienen met behulp van een grafiek te worden gepresenteerd voor verschillende referentiewaarden van de ICER. Zie voor meer informatie de verdiepingsmodule 'Onzekerheid en Value of Information'.

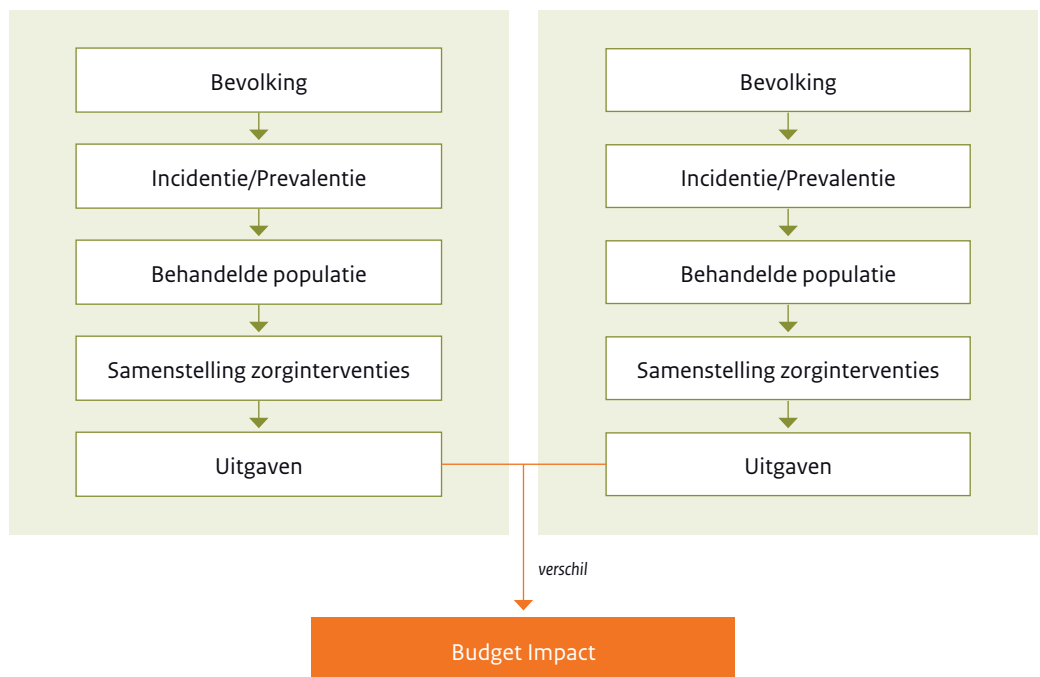
5 Budget Impact Analyse (BIA)

Met een budget impact analyse (BIA) brengt men de financiële consequenties in kaart van (i) acceptatie en verspreiding van nieuwe of geoptimaliseerde zorginterventies en/of (ii) de-implementation van bestaande zorginterventies. Budgethouders kunnen op grond hiervan beleid maken omtrent de betaalbaarheid en de benodigde capaciteit. In een BIA worden alle relevante werkelijke uitgaven meegenomen zoals ervaren door de betalende partij, waarbij de effectiviteit van de interventie niet expliciet onderdeel uitmaakt van de analyse.

5.1 Analyse raamwerk

Een BIA heeft als resultaat het verschil in verwachte uitgaven tussen enerzijds een scenario waarin een nieuwe of geoptimaliseerde interventie is geaccepteerd en verspreid en anderzijds een referentiescenario waarin dat niet het geval is. In de meeste situaties geldt de standaardzorg in Nederland als het referentiescenario. Bij de raming van de uitgaven dient men rekening te houden met verandering in prevalentie en incidentie (bij preventie), in omvang van de behandelde populatie, in samenstelling van de geboden zorginterventies en in de prijzen. Zie het raamwerk in figuur 1.

Figuur 1. Raamwerk budget impact analyse (aangepast van Brosa et al. 2005³¹)



Voor de opzet, uitvoering en rapportage van een BIA dient men aan te sluiten bij de internationaal geaccepteerde principes van ISPOR.^{31,32} De volgende richtlijnen zijn uit deze ISPOR principes afgeleid.

5.2 Perspectief

Een BIA vindt plaats vanuit het perspectief van de budgethouder (oftewel degene die betaalt) die met de financiële consequenties van de nieuwe of geoptimaliseerde zorg of met stopzetting van bestaande zorg te maken krijgt.

Wanneer de budgethouder de landelijke overheid betreft, dient men de BIA uit te voeren vanuit het maatschappelijk perspectief. Voor dit perspectief omvat een BIA zowel een breed maatschappelijke kwantificering van budget effecten, in overeenstemming met economische evaluaties, alsook een doorrekening van veranderingen in het netto budgettair kader zorg (BKZ). Het BKZ betreft in hoofdlijnen de

Zorgverzekeringswet, de Wet Langdurige Zorg (WLZ) en de Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo). Aanvullende verzekeringen vallen buiten het BKZ. Het netto BKZ is het BKZ exclusief de uitgaven door gebruikers van zorg aan wettelijk verplichte eigen bijdragen.

In afstemming met de opdrachtgever kunnen aanvullend andere perspectieven worden gekozen.

5.3 Periode

De tijdshorizon van een BIA moet een bruikbaar resultaat opleveren voor de budgethouder en dus is afstemming noodzakelijk. Dit zal veelal de korte tot middellange termijn betreffen. Voor het overheidsperspectief is een tijdshorizon van 3 jaar het minimum, waarbij de resultaten per jaar gepresenteerd dienen te worden en aangegeven moet worden wat de verwachte marktpenetratie (deel van de populatie dat de nieuwe interventie zal krijgen) in het betreffende jaar is. Wanneer door de jaren heen een uitgavenontwikkeling aannemelijk is (bijvoorbeeld behandeling chronische ziekten, besparingen op langere termijn), dient een langere periode gekozen te worden.

5.4 Dynamiek van de praktijk

Bij het opstellen van de BIA dient men rekening te houden met de complexiteit en dynamiek van de praktijk en met de specifieke eigenschappen van het Nederlandse zorgstelsel. Hieronder vallen onderwerpen als de invloed van eigen bijdragen, de snelheid van invoering van nieuwe interventies, substitutie, inhaaleffecten en de uitgaven aan bijwerkingen, complicaties en indien beschikbaar ook therapietrouw. Uitgaven als gevolg van off-label gebruik dienen ook onderdeel te zijn van de BIA.³

5.5 Uitgavenposten, volumemeting en waardering

Voor de uitgavenposten, de volumemeting en waardering moet men waar mogelijk gebruik maken van de 'Kostenhandleiding'.²⁷ Bij de keuze hoe het volume te waarderen is het perspectief van de budgethouder van belang. In geval van het BKZ gaat het om de tarieven die gedeclareerd worden ten laste van de verzekeringsfondsen.

5.6 Rapportage

Uitgaven dient men te presenteren per budgetperiode (veelal een jaar) in het prijspeil van die betreffende budgetperiode. Budgetten worden immers veelal nominaal gepresenteerd.

De uiteindelijke rapportage dient gedetailleerde informatie te bevatten over de parameter waarden (volumina en prijzen) en de berekeningen, zodat men de analyse kan reproduceren. De vorm van presentatie dient aan te sluiten bij de informatiebehoefte van de budgethouder. De rapportage dient onzekerheidsanalyses te bevatten voor de belangrijkste input parameters en aannames.

6 Aandachtspunten bij verschillende toepassingsgebieden

De richtlijn start met een uiteenzetting van de standaardanalyse waaraan alle economische evaluaties ten minste moeten voldoen (zie pagina 13). Deze standaardanalyse is vooral opgesteld voor economische evaluaties binnen de geneesmiddelenzorg en curatieve zorg. Omdat een belangrijke doelstelling is om de richtlijn ook geschikt te maken voor andere toepassingsgebieden, zoals preventie, diagnostiek, medical devices, CARE/langdurige zorg en forensische zorg is er in dit hoofdstuk een belangrijke stap gezet om te inventariseren of de toepassing van de richtlijn voor de bovengenoemde zorggebieden specifieke aanpassingen behoeft.

In paragrafen 6.1 tot en met 6.5 wordt per toepassingsgebied een toelichting gegeven van de aandachtspunten beschreven en de afwijkingen van de standaardanalyse. In tabel 4 wordt een overzicht gegeven van aandachtspunten per toepassingsgebied. Voor elk toepassingsgebied geldt dat, indien er wordt afgeweken van de standaardanalyse, dit goed gemotiveerd moet worden. In dat geval worden de resultaten van een afwijkende analyse gepresenteerd naast de standaardanalyse.

6.1 Preventie

Bij een economisch evaluatie van preventieve interventies dient zoveel mogelijk de standaardanalyse gevolgd te worden voor uniformiteit en ter bevordering van de vergelijkbaarheid. Het opstellen van de PICOT bij preventie behoeft veel aandacht vanwege de diversiteit aan interventies. Daarbij kan gedacht worden aan nieuwe regelgeving, massamedia campagnes, screening op ziektes en vaccinatie. Er moet bij veel interventies op het gebied van preventie aandacht worden besteed aan het meenemen van de intersectorale effecten en kosten, zoals schooluitval en justitie, die bij preventieve interventies vaak aan de orde zijn. Daarnaast is er vaak sprake van intermediaire uitkomsten waardoor een goed onderbouwde aanpak voor de extrapolatie naar eindpunten belangrijk is.

Een onzekerheidsanalyse waarbij verschillende disconteringsvoeten worden gebruikt is ook van belang bij preventie. Bij preventieve interventies worden kosten namelijk vaak voornamelijk aan het begin gemaakt, terwijl de uitkomsten pas op langere termijn zichtbaar worden. Voor de onzekerheidsanalyse kan gedacht worden aan de disconteringsvoet zoals gebruikt bij Maatschappelijke Kosten-Baten Analyses (MKBA).

Vanwege de langere termijn waarop de uitkomsten zichtbaar zullen zijn is modellering meestal noodzakelijk. De keuze voor het juiste type model en de keuzes en aannames bij het modelleren zijn een aandachtspunt.

Het is niet altijd duidelijk hoe lang het effect na afloop van de interventie beklijft of hoe lang het effect van nieuwe regelgeving aanhoudt. Bij sommige interventies, zoals accijnsverhoging, treedt gewinning op met als gevolg dat het effect in de loop van de tijd afneemt. Dit afnemende effect zal moeten worden meegenomen in de economische evaluatie.

De selectie van de bronnen voor invoergegevens speelt een belangrijke rol aangezien er vaak verschillende secundaire bronnen nodig zijn. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om een brede range van invoergegevens om de meerdere aandoeningen die samenhangen met één specifieke risicofactor bijvoorbeeld bij overgewicht. Dit heeft als gevolg dat verschillende secundaire bronnen nodig zijn.

Bij een budget impact analyse van een preventieve interventie kan het Budgetair Kader Zorg (BKZ) minder relevant zijn als zowel een groot deel van de kosten als de effecten buiten het BKZ valt. Interventies kunnen bijvoorbeeld ook bekostigd worden uit de begroting van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen of de Rijksbegroting. In het geval van de korte tijdshorizon van 3 jaar is het van belang om bij primaire preventie om realistische aannames te maken over de snelheid van de implementatie of uitrol van de interventie. Dit speelt bijvoorbeeld bij massamedia campagnes of vaccinaties.

6.2 Diagnostiek

Bij een economische evaluatie van diagnostiek dient zoveel mogelijk de standaardanalyse gevolgd te worden voor uniformiteit en ter bevordering van de vergelijkbaarheid. Bij het inzetten en beoordelen van diagnostiek moet er rekening worden gehouden met testkarakteristieken van de test, zijnde de sensitiviteit en specificiteit. Dit bepaalt ook mede wanneer en bij welke patiënten een specifieke diagnostische test wordt ingezet. Dat betekent dat de patiëntenpopulatie en de daarbij horende incidentie en prevalentie van tevoren duidelijk moeten worden gedefinieerd. Daarbij moet rekening worden gehouden met de synthese van de diagnostische accuraatheid van de test die kan worden bepaald met de QUADAS-2 checklist.^{34,35} Daarnaast is het ook van belang om de consequenties van fout diagnosticeren (zowel fout negatief als fout positief) in kaart te brengen.

De plaats van de diagnostische test in de test- en behandelstrategie is van belang vanwege de invloed van de testresultaten op de daaropvolgende behandelstrategie. Hierbij moet rekening worden gehouden met verschillende testresultaten die kunnen leiden tot andere behandelstrategieën.

Sommige nieuwe diagnostiek heeft als doelstelling gebruikersgemak. De waarde van diagnostiek kan door meer wordt bepaald dan alleen de zorguitkomsten zoals bepaald met de EQ-5D. Om die reden zijn ook andere methoden beschikbaar om patiënten en gebruikers rechtstreeks te raadplegen om waardecomponenten te bepalen, zoals een discrete-choice experiment (DCE) en Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA).³⁶

Meer informatie over de aandachtspunten bij diagnostiek is te vinden in de manual van het NICE Diagnostics Assessment Programme.³⁷

6.3 Medical devices/hulpmiddelen

Bij een economische evaluatie van medical devices dient zoveel mogelijk de standaardanalyse gevolgd te worden voor uniformiteit en ter bevordering van de vergelijkbaarheid. Er is echter wel een belangrijke accentverschuiving. De stapsgewijze innovatie van devices is, ten opzichte van geneesmiddelen, eerder regel dan uitzondering. Hierdoor verliest een levenslange tijdshorizon aan zeggingskracht. Het is daarom van belang om bij de evaluatie van devices niet zonder meer van een levenslange tijdshorizon uit te gaan, maar een kortere en meer relevante horizon te kiezen en deze te onderbouwen.^{38,39}

Verder wijken medical devices op een aantal essentiële onderdelen af van andere interventies:

- devices omvatten een grote heterogeniteit aan producten, van direct patiëntgebonden hulpmiddelen tot ziekenhuisinstrumentatie (equipment);
- de resultaten van het gebruik van devices kunnen sterk afhangen van de ervaring van de zorgverlener met het specifieke device;
- sommige devices zijn specifiek bedoeld om gebruiksgemak te vergroten wat onafhankelijk van de klinische uitkomsten een waardecomponent heeft.

Er is een enorme diversiteit aan devices, waarbij wat betreft de primaire gebruiker van diagnostische of therapeutische devices de 'zorgmarkt' uit twee doelgroepen bestaat. Voor een device voor toepassing op individueel niveau, zoals een thermometer voor voetzolen ter preventie van voetzweren bij diabetespatiënten, is er niet veel verschil met een gewone interventie; de markt omvat het aantal patiënten. Voor gebruiksmateriaal, zoals een CT-scanner, ligt dat genuanceerder. In dat geval bestaat de eerste laag in de markt uit de zorgverleners die het device gaan gebruiken. De tweede laag bestaat uit de patiënten bij wie de zorgverleners het device toepassen. Met deze lagen moet rekening worden gehouden bij het vaststellen van de prijs per eenheid, waarin de afschrijvingskosten van de apparatuur via de verrichting tevens beïnvloed worden door de mate van bezetting, ofwel het niet optimaal gebruik van het device. Het is daarbij zeker van belang te bedenken dat collectieve devices vaak voor meerdere patiëntenpopulatie kunnen worden ingezet wat een kostenreducerend effect op de verrichtingsprijs kan hebben.

Naast klinische effectiviteit kunnen bij devices ook de technische effectiviteit en technische efficiëntie relevante (intermediaire) eindpunten zijn. Het kan daarbij bijvoorbeeld gaan om diagnostische eigenschappen, gemak voor de zorgverlener, of verkorting van de procedureduur. Van sommige

innovaties, zoals verbeterde diagnostische eigenschappen, is ook een effect op de klinische uitkomst te verwachten, voor andere innovaties zoals een verkorting van de procedureduur ligt dat niet onmiddellijk voor de hand.

Vanwege deze andere uitkomstmaten dan kwaliteit van leven is het niet altijd mogelijk een KUA uit te voeren. In plaats daarvan kan een KEA worden uitgevoerd.

Bij sommige devices, zoals implantaten, zijn de effecten sterk afhankelijk van de ervaring en training van de gebruiker (zorgverlener of patiënt). Dit is vooral relevant als het gaat om de extrapolatie van effectiviteit vanuit een gecontroleerde studie (met ervaren gebruikers) naar de algehele populatie. Andere devices, vooral lichaamsgebonden hulpmiddelen, hebben als doelstelling gebruikersgemak. De waarde van devices kan daardoor meer worden bepaald dan alleen de gezondheidsuitkomsten zoals bepaald met de EQ-5D. Voor een alternatieve waardering van devices via het rechtstreeks raadplegen van patiënten en gebruikers zijn methoden beschikbaar, zoals een discrete-choice experiment (DCE) en Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA).

Meer informatie over aandachtspunten bij medical devices is te vinden in: Food en Drug Administration (FDA) – Medical Devices⁴⁰ en Ackerman et al, 2011.⁴¹

6.4 CARE/langdurige zorg

Bij een economische evaluatie van interventies in de langdurige zorg dient in ieder geval de standaardanalyse gevolgd te worden voor uniformiteit en ter bevordering van de vergelijkbaarheid. Een belangrijke aanvulling op de standaardanalyse betreft het doel van de interventie: het gaat in veel gevallen niet primair om gezondheidswinst in termen van kwaliteit van leven zoals gemeten met waarderinginstrumenten zoals EQ-5D of levensduur. In plaats daarvan worden er doelen gesteld die zich voornamelijk richten op 'welbevinden' of 'welzijn', zoals een verbeterde leefomgeving, langer zelfstandig blijven, of meer interactie met de omgeving.

Indien deze aanvulling wordt meegenomen in de evaluatie dient dit beargumenteerd te worden. Gebruik dan naast de EQ-5D een gevalideerde en gewaardeerde welzijnsvragenlijst, die resulteert in een bruikbaar gedefinieerde utiliteitswaarde (op basis van tarieven). Om te komen tot standaardisatie wordt de ICECAP aanbevolen omdat deze vragenlijst het best gevalideerd is in het Nederlands taalgebied.⁴²

Vanwege de focus op welzijn of andere uitkomstmaten dan kwaliteit van leven maakt dat het niet altijd mogelijk is een KUA uit te voeren. In plaats daarvan kan een KEA worden uitgevoerd.

6.5 Forensisch

Bij economische evaluaties van forensische interventies dient de standaardanalyse gevolgd te worden voor uniformiteit en ter bevordering van de vergelijkbaarheid. Een belangrijke aanvulling op de standaardanalyse betreft het doel van de interventie. Veel interventies in dit domein zijn gericht op het verbeteren van gedrag, bijvoorbeeld het verminderen van crimineel gedrag of antisociaal gedrag. Dergelijke interventies kunnen aangrijpen op de mentale gezondheid van de 'patiënt' (wat wellicht met kwaliteit van leven maten gemeten kan worden), maar ook op het beïnvloeden van de omgeving waardoor het gedrag verbetert zonder dat de 'gezondheid' verbetert. Daarnaast zijn de effecten van interventies veelal multi-dimensioneel en gezondheidsoverstijgend. Hierbij kan naast recidivereductie, het verbeteren van schoolprestaties of het gezinsfunctioneren, of het verminderen van contacten met justitie, overlast of drugsgebruik een belangrijk doel zijn. Bij dit type interventies zijn de grenzen tussen GGZ zorg, forensische zorg of preventieve zorg soms moeilijk aan te brengen.

Indien deze aanvulling wordt meegenomen in de evaluatie dient dit beargumenteerd te worden. Zolang bredere uitkomstmaten die geschikt zijn voor economische evaluaties binnen dit domein ontbreken, is het zaak een eenduidige uitkomstmaat te vinden die aansluit bij het primaire doel van de interventie. Bij een interventie gericht op criminaliteit de Criminal Activity Free Years (CAFY) waarin tijd en criminaliteit zijn verwerkt een optie. Bij interventies gericht op drugsmisbruik kan worden gedacht aan drug abuse free years (DAFY). Het meten van kosten en effecten kan zowel bij de 'patiënten' als bij de 'slachtoffers', waarbij voor de laatste groep extra aandacht moet worden besteed aan het goed inschatten van het aantal 'slachtoffers'.

Tabel 4: Specifieke aandachtspunten per toepassingsgebied

	Standaardanalyse	Preventie	Diagnostiek	Medical devices	CARE/Langdurige zorg	Forensisch
Perspectief	Maatschappelijk perspectief					
PICOT	P: Populatie in de Nederlandse praktijk C: Standaard en/of meest gebruikelijke behandelingen in Nederland T: Levenslang	Behoefte extra aandacht Behoefte extra aandacht; diversiteit in interventies	Behoefte extra aandacht Duidelijkheid over diagnostische accuraatheid	Onderscheid collectieve devices en individuele devices Niet altijd levenslang		
Type economische evaluatie	Scoping vooraf met relevante partijen Kostenutiliteitsanalyse (KUA)			Kosteneffectiviteits analyse (KEA)	Kosteneffectiviteits analyse (KEA)	Kosteneffectiviteits analyse (KEA)
Disconteren	Kosten 4% en effecten 1,5%	Verschillende disconteringsvoeten				Verschillende disconteringsvoeten
Onzekerheid- en gevoeligheidsanalyse	Univariaat, probabilistische gevoeligheidsanalyse en scenario 5			Extrapoleerbaarheid: Bij sommige devices, zoals implantaten, zijn de effecten sterk afhankelijk van de ervaring en training van de gebruiker (chirurg of patiënt).		
Effectiviteit	Modelmatige evaluatie: Systematische review					
Kosten	Alle kosten binnen gezondheidszorg, patiënt/familie, en andere sectoren. Productiviteitsverliezen: frictie-kostenmethode.	Extra aandacht voor intersectorale kosten		Bezettingsgraad beïnvloedt de vaste kosten per eenheid product en dus de kostprijs (zoals afschrijvingskosten). Collectieve devices: voor meer dan één patiëntenpopulatie inzetbaar heeft kostenreducerend effect op de verrichtingsprijs (synergievoordelen)		Kosten meten bij 'patiënt' en 'slachtoffer'
Effecten	Uitgedrukt in QALY, tenminste de EQ-5D-5L			Technische effectiviteit en technische efficiëntie	Welzijn/welbevinden	Welzijn/welbevinden
Rapporteren resultaten	Totale kosten en effecten, incrementele kosten en effecten, incrementele kosteneffectiviteitsratio					
	Univariate gevoeligheidsanalyse: Tornado diagram en tabel Scenarioanalyse: tabel Probabilistische gevoeligheidsanalyse: CE-plane en CEAC.					

7 Referenties

- 1 Centre for evidence based medicine: Using the PICO to define the research question. <http://www.cebm.net/finding-the-evidence-1-using-pico-to-formulate-a-search-question/>
- 2 Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015): Zie website Zorginstituut Nederland: www.zorginstituutnederland.nl
- 3 EUnetHTA. EUnetHTA guidelines: www.eunetha.eu/eunetha-guidelines.
- 4 Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, Sullivan SD. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2008; 24(3): 244-258.
- 5 Ramsey SD, Wilke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jönsson B, et al. Cost-effectiveness analyses alongside clinical trials II – an ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health*. 2015; 18 (2): 161-172.
- 6 Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices – Overview: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force 1. *Value in Health*. 2012; 15: 796-803.
- 7 Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health*. 2012; 15: 835-842.
- 8 Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Fourth edition 2015. Oxford University Press.
- 9 Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision-analytic models: a practical guide. *Medical decision making*. 2011; 675-692.
- 10 Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006. Oxford University Press
- 11 Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. *Economic evaluation in clinical trials*. Second Edition 2014. Oxford University Press.
- 12 Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *British Medical Journal*. 2009; 338:b2393
- 13 Oostenbrink JB, Al MJ. The analysis of incomplete cost data due to dropout. *Health Economics*. 2005; 14:763-776.
- 14 National Institute for Health and Clinical Excellence Decision Support Unit. Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data, 2013. Toegankelijk via: www.nicesu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf
- 15 Vemer P, Corro Ramos I, Van Voorn GAK, Al MJ, Feenstra FL and the AdViSHE Study Group. AdViSHE: A validation-assessment tool of health-economic models for decision makers and model users. *Pharmacoeconomics*. 2015; (doi:10.1007/s40273-015-0327-2)
- 16 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. Updated October 2013.
- 17 Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). STROBE statement – checklist of items that should be included in reports of cohort studies. 2009 Toegankelijk via: stroke-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf
- 18 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007;334:349-51.
- 19 Schünemann H, Hill S, Guyatt G, et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2011;65:392-395.
- 20 Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
- 21 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1998; 52:377-384. <http://jech.bmj.com/content/52/6/377.full.pdf+html>

- 22 Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. *Medical Decision Making*. 2013;33(5):597-606. till Evidence synthesis for decision making 6: embedding evidence synthesis in probabilistic cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making*. 2013;33(5):671-8.
- 23 Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*. 2009;338:b1147.
- 24 Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 3:9(7):e99682
- 25 Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.0.2 updated September 2009. <http://www.cochrane-handbook.org/>
- 26 Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, Lee K, Boersma C, Annemans L, Cappelleri JC. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value in Health*. 2011; 14(4): 417-428.
- 27 Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.
- 28 Drost R, Paulus A, Ruwaard D, Evers S. Handleiding intersectorale kosten en baten van (preventieve) interventies. 2014. Toegankelijk via: www.maastrichtuniversity.nl/web/Main/Sitewide/Content/ClassificatieIdentificatieEnWaarderingVanIntersectoraleKostenEnBatenVanPreventieveInterventies.htm
- 29 Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, de Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch tariff for the 5 level version of EQ-5D. *Value in Health*. Accepted for publication.
- 30 Fenwick E, O'Brien B, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Economics*. 2004; 13: 405-415.
- 31 Brosa M, Gisbert R, Rodríguez Barrios JM, et al. Métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en sanidad. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles* 2005;2(2):65-79.
- 32 Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis. Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1): 5-14.
- 33 Goettsch WG, Enzing JJ. Review: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1):1-2.
- 34 University of Bristol. QUADAS - QUADAS-2. Toegankelijk via www.bristol.ac.uk/quadas/quadas-2/
- 35 Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME et al. and the QUADAS-2 group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 155: 529-36
- 36 Lee DW, Neumann PJ, Rizzo JA. Understanding the Medical and Nonmedical Value of Diagnostic Testing. *Value in Health*. 2010; 13(2): 310-314.
- 37 National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. *Diagnostics Assessment Programme Manual*:<http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-diagnostics-guidance/Diagnostics-assessment-programme-manual.pdf>.
- 38 Van de Wetering G, Woertman WH, Verbeek AL, Broeders MJ, Adang EM. Quantifying short run cost-effectiveness during a gradual implementation process. *European Journal of Health Economics*. 2013; 14(6): 911-8.
- 39 Van de Wetering G, Woertman WH, Adang EM. A model to correct for short-run inefficiencies in economic evaluations in healthcare. *Health Economics*. 2012; 21(3): 270-81.
- 40 Food and Drug Administration (FDA). Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests and Inclusion in Device Labeling. May 2015. Toegankelijk via: www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM446680.pdf
- 41 Ackerman SJ, Dix Smith M, Ehreth J, Eldessouki R, Sullivan E. Therapeutic and diagnostic device outcomes research. Lawrenceville (USA): ISPOR, 2011. www.ispor.org/publications/MDD_books.asp
- 42 Makai P, Koopmanschap MA, Brouwer WB, Nieboer AA. A validation of the ICECAP-O in a population of post-hospitalized older people in the Netherlands. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11:57

Colofon

Contactpersoon

S. Knies
sknies@zinl.nl

Adres

Zorginstituut Nederland
Postbus 320
1110 AH DIEMEN