

RIVM rapport 403505006/2001

**De kosteneffectiviteit van antivirale middelen
ter behandeling van chronische hepatitis B:**
Een literatuurreview

J.N. Struijs, G.A. de Wit, J.C. Jager

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA), in het kader van prsoject V/ 403505/ 04, Kosten-effectiviteitsaspecten van richtlijnen van preventie van infectie met HIV, *Chlamydia trachomatis*, hepatitis B en Syfilis.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030 - 274 91 11; fax: 030 - 274 29 71

Abstract

In this report national and international economic evaluations of antiviral medicines in the treatment of chronic hepatitis B are reviewed. Searches in a number of databases (Medline, INAHTA database, CRD database, HealthSTAR, NGC databases, BIOSIS Previews, SciSearch, Economic Literature Index) followed by reference tracking resulted in 47 publications. However, it appeared that 40 publications meet our inclusion criteria, so only seven publications proved relevant. The parameters that were included in the review are the types of antiviral medicine, the type of economic evaluation, the different parameters in the disease model, the time horizon of the study, the costs of the antiviral medicines, the different cost data used in the study, the discount rate, the sensitivity analysis, and the results of the studies.

Some studies show treatment with antiviral medicine to be cost-saving, while other studies show unfavourable cost-effectiveness ratios. These contrasting results are due to differences in parameters and methodology between the studies.

The tentative conclusion of the literature review is that if quality of life measurements are taken into account, treatment with antiviral medicines seems cost-effective. If the quality of life is not estimated the cost-effectiveness ratios are less favourable. There is no 'hard' evidence that the treatment of chronic hepatitis B with antiviral medicines is cost-effective. Further research is necessary to assess the cost-effectiveness of treatment of chronic hepatitis B with antiviral medicines.

Voorwoord

Dit literatuuronderzoek naar kosten-effectiviteitsaspecten van behandeling met antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten is onderdeel van het RIVM-project Doelmatigheid van interventies in zorg en preventie (project nr. V/403505). Het deelproject 'Kosten-effectiviteitsaspecten van richtlijnen bij preventie van infectie met HIV, *Chlamydia trachomatis*, hepatitis B en syfilis' (project nr. V/403505/04) is uitgevoerd in opdracht van het instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA) van de Erasmus Universiteit Rotterdam in het kader van het 'Richtlijnenprogramma (1997-2002): ontwikkeling richtlijnen op basis van informatie over kosteneffectiviteit'. Dit richtlijnenprogramma betreft het herijken van richtlijnen voor de patiëntenzorg (zowel medische als paramedische en verpleegkundige) op basis van informatie uit kosten-effectiviteitsanalyses in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Het bovengenoemde deelproject wordt uitgevoerd in samenwerking met het Groningen University Institute for Drug Exploration (GUIDE). Het onderzoek is uitgevoerd bij het Centrum van ZorgOnderzoek (CZO).

Dr. J.C. Jager, projectleider

Inhoud

Samenvatting	9
Hoofdstuk 1 Inleiding	11
Hoofdstuk 2 (Chronische) hepatitis B - een korte beschrijving	13
2.1 Korte beschrijving van het virus en gevolgen van besmetting	
2.2 Incidentie en prevalentie	15
2.3 Morbiditeit en mortaliteit	17
2.4 Risicogroepen	18
Hoofdstuk 3 Opzet en doelstelling van het literatuuronderzoek	21
Hoofdstuk 4 Resultaten	25
4.1 Resultaten van het selectieproces	26
4.2 Beschrijving van geselecteerde studies	26
4.2.1 <i>Het geëvalueerde antivirale middel en behandelingsstrategie</i>	26
4.2.2 <i>Type economische evaluatie</i>	27
4.2.3 <i>Variabelen met betrekking tot de ziekteprogressie van chronische hepatitis B</i>	29
4.2.4 <i>De gekozen tijdshorizon van de studies voor de berekening van de kosten en effecten</i>	30
4.2.5 <i>Kosten van de antivirale middelen</i>	30
4.2.6 <i>De verschillende kostensoorten in de berekeningen</i>	31
4.2.7 <i>Discontering</i>	32
4.2.8 <i>Sensitiviteitsanalyse</i>	33
4.2.9 <i>Resultaten van de geselecteerde studies</i>	36
Hoofdstuk 5 Conclusies en discussie	41

Literatuur		43
Bijlage I	Verzendlijst	45
Bijlage II	Samenvatting van de geselecteerde studies	47
Bijlage III	Lijst van niet-geselecteerde studies	53
Bijlage IV	Inflatiecorrectie en koopkrachtpariteiten	56

Samenvatting

Ondanks het beschikbaar komen van het met recombinant DNA technieken geproduceerde vaccin tegen het hepatitis B-virus (HBV) komen hepatitis B-infecties nog redelijk frequent voor. Een beperkt deel van de geïnfecteerden wordt chronisch drager van het HBV en ontwikkelt de langetermijngevolgen van hepatitis B, zoals levercirrose en primair leverkanker. Succesvolle behandeling met antivirale middelen bij chronisch dragers reduceert de langetermijngevolgen van hepatitis B aanzienlijk. Echter slechts een beperkt deel van de chronische hepatitis B patiënten is geïndiceerd voor de behandeling met antivirale middelen. Daarnaast is ook slechts een beperkt deel van de behandelingen met antivirale middelen effectief. Daarom komt de vraag omtrent de kosteneffectiviteit van behandeling met antivirale middelen aan de orde.

In dit rapport worden nationale en internationale economische evaluaties van de behandeling met antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten beschreven. Verschillende databases (Medline, INAHTA database, CRD database, HealthSTAR, NGC databases, BIOSIS Previews, SciSearch, EconLit) werden geraadpleegd om relevante studies te identificeren. Verder werd het systeem van 'reference tracking' toegepast om niet eerder gevonden publicaties op te sporen. Dit resulteerde in 47 publicaties, waarvan er uiteindelijk slechts 7 in het literatuuronderzoek werden geselecteerd. De overige publicaties waren studies of economische evaluaties op het gebied van chronische hepatitis B, maar waren geen economische evaluaties op het specifieke gebied van de kosteneffectiviteit van antivirale middelen ter behandeling van chronische hepatitis B patiënten. De geselecteerde economische evaluaties zijn aan de hand van de volgende aspecten systematisch besproken; het geëvalueerde antivirale middel en behandelingsstrategie, het type economische evaluatie en het gekozen perspectief, aannames met betrekking tot de ziekteprogressie, de gekozen tijdshorizon van de studie, de kosten van de antivirale middelen, de overige kostensoorten die zijn meegenomen, de gehanteerde discontovoet voor de kosten en effecten, de sensitiviteitsanalyse, de kosten-effectiviteitsratio's en conclusies van de studies.

Bij de bespreking van de geselecteerde studies blijkt dat er grote verschillen bestaan in de methodologie en de aannames in de verschillende studies. Sommige studies tonen dat de behandeling met antivirale middelen kostenbesparend is, terwijl andere studies ongunstige kosten-effectiviteitsratio's laten zien. Vanwege deze verschillen in methodologie en aannames is het moeilijk om de in de diverse studies getrokken conclusies met elkaar te mogen vergelijken.

De conclusie van dit rapport is dat indien de kwaliteit van leven in ogenschouw wordt genomen de behandeling met antivirale middelen kosteneffectief lijkt. Indien alleen overlevingswinst wordt meegenomen zijn de resultaten van de behandeling met antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten ongunstiger. Er is geen harde wetenschappelijke onderbouwing dat de behandeling met antivirale middelen kosteneffectief is. Verder onderzoek is nodig om de kosteneffectiviteit van antivirale middelen te kunnen bepalen.

1 Inleiding

Ondanks het beschikbaar komen van het met recombinant DNA technieken geproduceerde vaccin tegen hepatitis B virus (HBV) komen hepatitis B-infecties nog redelijk frequent voor. Een beperkt deel van de geïnfecteerden wordt chronisch drager van het HBV. Een klein deel van deze chronische dragers ontwikkelt op lange termijn chronische leveraandoeningen, zoals levercirrose en primair leverkanker. Het behandelen van chronische hepatitis met antivirale middelen is gericht op het afbreken van besmette levercellen en het remmen van de virusactiviteit in het lichaam. Daarmee worden de lange termijn consequenties van HBV besmetting aanzienlijk gereduceerd.

Alfa-interferon en lamivudine zijn antivirale middelen die toegepast worden bij de behandeling van chronische hepatitis B patiënten. Uit onderzoek (Saracco et al., 1994) is gebleken dat de behandeling met alfa-interferon bij ongeveer 35% van de behandelde patiënten tot het verdwijnen van virusactiviteit in het bloed leidt. De effectiviteit van lamivudine blijkt niet veel te verschillen van de effectiviteit van alfa-interferon (Dienstag et al., 1994). Naast het behandelen van chronische hepatitis B wordt lamivudine ook gebruikt bij de behandeling van HIV-infectie en AIDS. Daarnaast is lamivudine ook geschikt voor het behandelen van gecompenseerde en gedecompenseerde cirrose en voor het profylactisch gebruik tegen herinfecties bij levertransplantaties.

Recent is onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B (De Wit et al., 2000). De kosteneffectiviteit van deze primaire preventie hangt onder andere af van behandelingsmogelijkheden in latere stadia van de besmetting. Aanbevolen werd om de kosteneffectiviteit van antivirale middelen nader te onderzoeken. Om deze reden is dit voorliggend literatuuronderzoek uitgevoerd. Het literatuuronderzoek tracht inzicht te verkrijgen in de balans tussen kosten en effecten van behandeling met antivirale middelen (alfa-interferon en lamivudine) bij chronische hepatitis B patiënten.

Hoofdstuk 1 geeft een korte beschrijving van de klinische verschijnselen en de behandeling van (chronische) hepatitis B patiënten. Hoofdstuk 2 bespreekt de opzet van het literatuuronderzoek. Daarbij wordt ingegaan op de geraadpleegde databases, de gebruikte zoektermen en de inclusie- en exclusiecriteria. In hoofdstuk 3 worden de geselecteerde studies systematisch besproken aan de hand van eisen die gesteld kunnen worden aan economische evaluaties. In hoofdstuk 4 worden de algemene bevindingen van het literatuuronderzoek besproken. Tevens worden de implicaties van de bevindingen bediscussieerd. De verschillende bijlagen geven achtergrondinformatie over dit literatuuronderzoek.

2 (Chronische) Hepatitis B - een korte beschrijving

Bij het schrijven van hoofdstuk 1 is o.a. gebruik gemaakt van het RIVM-rapport Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B- (interimrapportage) (De Wit et al., 2000).

2.1 Korte beschrijving van het virus en gevolgen van besmetting

Hepatitis is een algemene term voor een leverontsteking die veroorzaakt kan worden door virussen, bacteriën, drugs, toxische stoffen, metabole ziekten en alcoholmisbruik. Symptomen van hepatitis kunnen onder andere moeheid, misselijkheid, koorts, diarree en geelzucht zijn. Wanneer de ziekte vordert, kunnen ook symptomen ontstaan als gewichtsverlies, verminderde eetlust, extreme vermoeidheid en donkere urine.

Er zijn inmiddels zes verschillende virussen bekend (Hepatitis A, B, C, D, E, G) die virale hepatitis kunnen veroorzaken. Hepatitis A en B zijn reeds bekend sinds de jaren veertig. De Hepatitis C, D en E virussen zijn in de jaren zeventig en begin jaren tachtig ontdekt. Het Hepatitis G virus is pas sinds enkele jaren bekend. Dit literatuuronderzoek heeft alleen betrekking op hepatitis B (oude benaming 'serum hepatitis'). Deze vorm van hepatitis heeft, tezamen met hepatitis C, de meeste impact op de gezondheidszorg, vooral door de ernstige langetermijngevolgen. Het hepatitis B virus (HBV) wordt onder andere door geïnfecteerd bloed en sperma overgedragen. Verticale (van moeder op kind tijdens de geboorte), horizontale (bijvoorbeeld huishoud-contacten), seksuele en parenterale (bijvoorbeeld door gebruik van besmette injectienaalden) transmissie zijn beschreven.

Om het HBV en om de status van de HBV-infectie vast te kunnen stellen wordt serologisch onderzoek gedaan. Deze serologische markers bevatten onder meer het hepatitis B surface antigen (HBsAg), het hepatitis B core antigen (HBcAg), het hepatitis B e antigen (HBeAg) en de overeenkomstige antistoffen. De aanwezigheid van het HBsAg geeft aan dat een persoon infectieus is. Wanneer het HBsAg langer dan 6 maanden in het bloed aanwezig is of het serologisch onderzoek een positieve HBsAg test met een negatieve test voor IgM anti-HBc aantoont, is er sprake van

chronisch dragerschap. Het HBeAg is geassocieerd met actieve virusreproductie en een hoger risico van transmissie. De kans dat een moeder met een positieve test voor HBsAg en HBeAg haar baby perinataal infecteert is tussen de 70 % en 90 % (Beasley et al., 1981). Wanneer de moeder positief is voor het HBsAg en negatief is voor het HBeAg, is deze kans gereduceerd tot 20 % of minder.

Na de acute fase kan de infectie chronisch worden. De kans om chronisch geïnfecteerd te raken is sterk afhankelijk van de leeftijd waarop men geïnfecteerd wordt. Ongeveer 90 procent van geïnfecteerde neonaten en 30 tot 50 procent van de geïnfecteerde kleine kinderen zal een chronische infectie ontwikkelen (Edmunds et al., 1993). Van de geïnfecteerde adolescenten zal circa 10 procent een chronische hepatitis infectie ontwikkelen en van de geïnfecteerde volwassenen is dit percentage 2-8 procent.

Acute hepatitis heeft vaak een sub-klinisch beloop. Dit is met name het geval bij neonaten en kinderen. In een enkel geval leidt hepatitis in het acute stadium tot fulminant leverfalen met soms dodelijke afloop. Patiënten met een chronische hepatitis infectie zijn potentieel infectieus, kunnen klinische verschijnselen hebben van een chronische infectie en hebben een verhoogde kans op het krijgen van levercirrose en primair levercarcinoom (hepatocellulair carcinoom ofwel HCC). Aangezien de klinische symptomen niet specifiek voor het HBV zijn, is het niet mogelijk om uitsluitend op basis van de klinische symptomen een diagnose te stellen. Serologisch onderzoek is daarvoor noodzakelijk.

Bij patiënten die een chronische hepatitis ontwikkelen wordt de eerste fase gekenmerkt door actieve virale reproductie. De actieve virale reproductie kan aanleiding geven tot leverbeschadigingen. Indien de leverontsteking niet leidt tot eliminatie van het virus kan op den duur levercirrose ontstaan. Deze levercirrose kan vervolgens weer overgaan in gedecompenseerde cirrose of in een hepatocellulair carcinoom (HCC) (leverkanker).

2.2 Incidentie en prevalentie

Tot 1999 werden jaarlijks ongeveer 250 nieuwe gevallen van hepatitis B gemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) (Rijlaarsdam et al., 1999). Dit aantal is sinds het eind van de tachtiger jaren relatief stabiel gebleven en vertoont geen duidelijke stijgende of dalende trend. Omdat slechts 1/3 van alle acute HBV-infecties bij volwassenen en minder dan 10 procent van alle acute infecties bij kinderen jonger dan drie jaar met symptomen gepaard gaat (Shapiro, 1993), zou op basis hiervan kunnen worden geschat dat er jaarlijks tenminste 750 nieuwe HBV-infecties voorkomen in Nederland (incidentie: 4,8 per 100.000 per jaar).

De IGZ-aangiftegegevens bieden echter geen zekere basis voor een schatting van de incidentie van hepatitis B in Nederland, omdat de mate van onderrapportage onbekend is. Tot 1 april 1999 waren acute, symptomatische HBV-infecties aangifteplichtig¹. Mogelijk werd een deel van deze aangifteplichtige gevallen echter niet gemeld. Er zijn tevens aanwijzingen voor *over*rapportage (melding van niet-aangifteplichtige gevallen) van hepatitis B. Een aanzienlijk deel van de tussen 1995 en 1998 gemelde gevallen (12%) bleek chronische dragers te betreffen; bij 33% was de aard van de infectie onbekend (Rijlaarsdam et al., 1999). Bovendien duiden de voorlopige resultaten van een lopend onderzoek - het BRON-onderzoek- naar het voorkomen en de verspreiding van hepatitis B in Nederland, op een lagere dan bovengenoemde incidentie. In dit onderzoek werden gedurende 8 maanden in Nederland 77 patiënten gevonden met acute, symptomatische hepatitis B infecties (waarvan 9 patiënten weigerden aan het onderzoek deel te nemen). Dit aantal suggereert een meer dan twee maal zo lage incidentie als berekend op basis van aangiftecijfers (namelijk 2,2 per 100.000 per jaar) (De Wit et al., 2000).

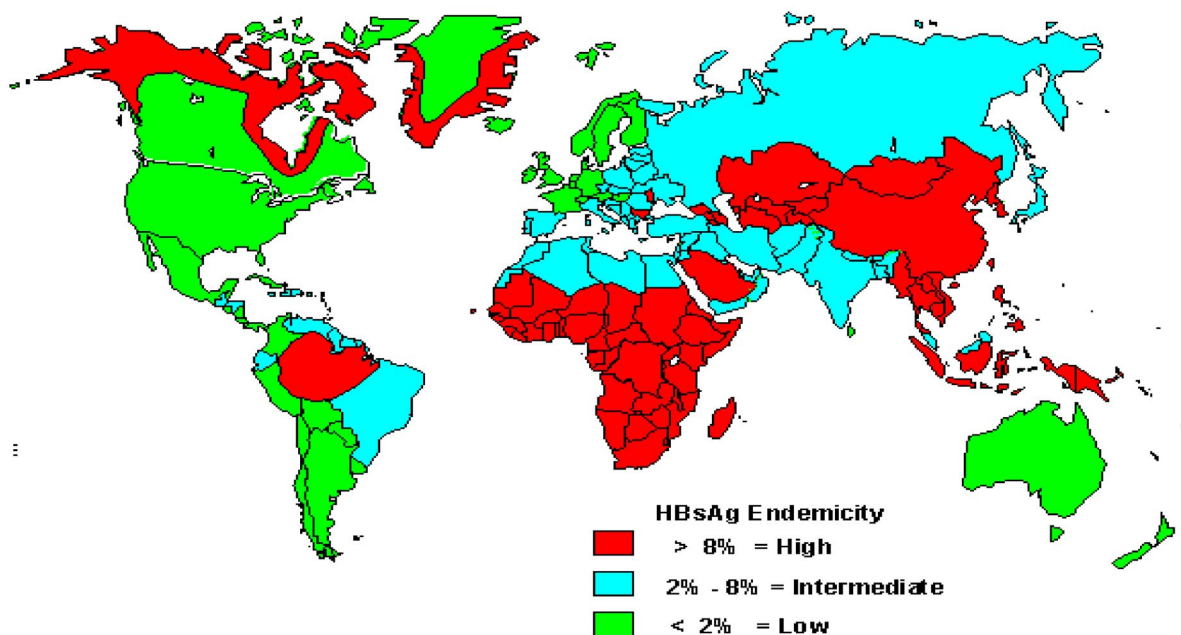
Onder de personen met nieuwe infecties worden 3 keer zo vaak mannen gevonden als vrouwen (Smits et al., 1999). Meer dan de helft van de gevallen betreft personen tussen 20 en 39 jaar. Drie tot vier procent heeft betrekking op kinderen tot 10 jaar (Rijlaarsdam et al., 1999). Omdat HBV-infecties bij jonge kinderen vaker a-symptomatisch verlopen zou dit percentage een onderschatting kunnen zijn.

¹ Vanaf deze datum zijn ook niet-acute, niet-symptomatische HBV-infecties aangifteplichtig.

Transversale seroprevalentiegegevens wijzen er echter op dat horizontale transmissie van HBV in de kinderjaren nog geen belangrijke rol speelt (Veldhuijzen et al., 1999). Geschat kan worden uit het huidige systeem van zwangerenscreening op hepatitis B, jaarlijks ongeveer 12 baby's besmet worden door de moeder bij de geboorte². Onbekend is het aantal verticale infecties dat optreedt bij kinderen van moeders die, door welke oorzaak dan ook, buiten de zwangerenscreening vallen.

Twee-tiende procent van de Nederlandse bevolking is drager van het hepatitis B virus en daarmee besmettelijk voor anderen (Veldhuijzen et al., 1999). Dit komt neer op 31.000 dragers in Nederland. Gegevens uit de screening van zwangeren op HBV tonen aan dat 88% van de dragers van allochtone afkomst is (met name Mediterrane landen, Suriname en Oost-Azië) (Grosheide, 1993). De prevalentie van dragerschap is laag onder bloeddonoren (0.08%) en sterk verhoogd in risicogroepen (tot 5-10%, zie 1.4) (College voor de bloedtransfusie, 1993; De Witte-Van der Schoot, 1999). Met een algemene prevalentie van 0.2% behoort Nederland tot de laag-endemische landen voor hepatitis B (zie ook figuur 1).

² Hierbij is uitgegaan van 200.000 geboortes per jaar, een prevalentie van dragerschap van 0.0044 onder zwangere vrouwen, en een kans op infectie, ondanks vaccinatie, van 1.2%. (Grosheide, 1993).



Bron: World Health Organisation (WHO), 1998.

Figuur 1: Geografische verdeling van hepatitis B prevalentie, 1997

2.3 Morbiditeit en mortaliteit

Jaarlijks vinden ongeveer 165 ziekenhuisontslagen (gemiddelde opnameduur 11 dagen) plaats waarbij hepatitis B wordt vermeld als hoofddiagnose (SIG Gezondheidszorginformatie, 1993-1997). Dit betreft waarschijnlijk hepatitis B in de acute fase van de infectie. Jaarlijks worden ook circa 60 dagopnames met de hoofddiagnose hepatitis B gemeld. Daarnaast werd gemiddeld 165 keer per jaar de diagnose chronische (persisterende) hepatitis als hoofddiagnose gemeld (gemiddelde opnameduur 12,7 dagen). Gemiddeld werd 350 keer per jaar een opname voor levercarcinoom geregistreerd (gemiddelde opnameduur 14,5 dagen) en 750 keer per jaar een opname voor niet-alcoholische levercirrose (gemiddelde opnameduur 18,2 dagen). Onduidelijk is welk deel van de opnames voor levercarcinoom en levercirrose het gevolg is van vroegere besmetting met HBV. De hierboven genoemde aantallen opnames moeten dus als een raming van het maximum aantal jaarlijkse ziekenhuisopnames als gevolg van hepatitis B worden gezien.

De totale mortaliteit als gevolg van hepatitis B en zijn complicaties is onbekend. Tabel 1 geeft het jaarlijks aantal sterfgevallen aan ten gevolge van hepatitis B-gerelateerde aandoeningen. Deze aandoeningen zijn echter deels multi-causaal en kunnen dus ook te wijten zijn aan andere oorzaken. In de Verenigde Staten leidt naar schatting 2-3% van alle (dus zowel acute voorbijgaande als chronische) hepatitis B infecties tot vroegtijdig overlijden door de korte of langetermijngevolgen (Centers for Disease Control and Prevention, 1999; U.S. Census Bureau, 1999).

Tabel 1: Jaarlijkse sterfte ten gevolge van hepatitis B-gerelateerde aandoeningen (absolute aantallen)

ICD code	Omschrijving	Jaarlijks aantal sterfgevallen
070	Virale hepatitis (ongespecificeerd)	8
070.2	Virale hepatitis B met hepatisch coma	1
070.3	Virale hepatitis B zonder vermelding hepatisch coma	3
571.4	Chronische hepatitis (ongespecificeerd)	30
571.5	Levercirrose (niet-alcoholisch)	290
571.6	Biliaire cirrose	26
155.0	Primair levercarcinoom	174

Bron: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1991-1994.

N.B.: Aandoeningen, en daarmee sterfte, kunnen deels te wijten zijn aan andere oorzaken dan hepatitis B

2.4 Risicogroepen

Het risico op infectie met het hepatitis B virus is niet gelijkmatig over de Nederlandse bevolking verdeeld. In 1983 wees de Gezondheidsraad een aantal bevolkingsgroepen aan met een verhoogd risico op hepatitis B, voor welke de Gezondheidsraad actieve immunisatie adviseerde. Hierbij onderscheidde de Raad patiënten, gezonde personen en medisch en paramedisch personeel (Gezondheidsraad, 1983). Het ging hierbij om de volgende groepen:

Patiënten

- hemodialysepatiënten
- hemofiliepatiënten en andere patiënten voor wie te verwachten is dat zij regelmatig of in grote hoeveelheid bloed en bloedproducten zullen krijgen
- geestelijk gehandicapten die in inrichtingen verblijven

Gezonde personen

- seksuele partners van HBsAg- of HBeAg-positieve personen
- pasgeborenen van HBsAg- of HBeAg-positieve moeders
- geëxponeerden wegens verwonding door voorwerpen besmet met bewezen positief of verdacht bloed
- mannelijke homoseksuelen met veel wisselende contacten
- prostituees/ prostitués
- personen die gedurende langere tijd beroepsmatig onder primitieve omstandigheden verblijven in gebieden met een hoge prevalentie van hepatitis B
- personen die intraveneus drugs gebruiken

Medisch en paramedisch personeel

- artsen, verpleegkundigen en paramedici die geregeld intensief met bloed in aanraking komen
- patholoog-anatomen en hun medewerkers, die met niet-gefixeerd potentieel besmet materiaal werken
- personeel van hemodialyse-afdelingen dat rechtstreeks bij de patiëntenzorg of bij de techniek van de hemodialyseprocedure betrokken is, inclusief technisch onderhoudspersoneel
- personeel van diagnostische en researchlaboratoria, dat geregeld met bloed of bloedproducten in aanraking komt
- verloskundigen en kraamverzorgsters
- tandartsen, mondhygiënist, tandartsassistenten en indirect bij de tandheelkundige patiëntenzorg betrokkenen, die risico lopen te worden besmet

In 1996 voegde de Gezondheidsraad hier, in een nieuw advies, de volgende groepen aan toe (Gezondheidsraad, 1996):

- alle personen met het Syndroom van Down
- contacten binnen het gezin of de woongemeenschap van HBsAg-positieve personen
- kinderen tot de leeftijd van zeven jaar in asielzoekerscentra
- personen met wisselende heteroseksuele contacten, in behandeling bij soa-klinieken
- para- en perimedisch personeel alsmede personen in opleiding voor beroepen in die sector, voor zover hun werk contact met bloed meebrengt

Van de drie categorieën risicogroepen voor hepatitis B, zoals geformuleerd door de Gezondheidsraad heeft de categorie 'patiënten' de hoogste vaccinatiegraad voor hepatitis B. Wel worden nog hoge HBV-prevalenties gevonden onder geïnstitutionaliseerde verstandelijk gehandicapten en personen met het syndroom van Down. Binnen de categorie 'gezonde personen' (circa 50.000-100.000 personen) is de vaccinatiegraad niet goed te beoordelen vanwege gebrek aan gegevens. De vaccinatiegraad binnen de categorie '(para)medisch personeel' is wisselend en in enkele risicogroepen (huisartsen, verpleeghuispersoneel) opvallend laag.

Daarnaast komen jaarlijks ruim 100.000 immigranten naar Nederland. De netto migratie bedraagt circa 62.000 personen. Daarvan komt naar schatting circa 12% uit laag-endemische landen, 68% uit midden-endemische landen en 20% uit hoog-endemische landen. Het aantal HBsAg-positieve personen dat jaarlijks via immigratie naar Nederland komt ligt naar schatting tussen de 1% en 6% van de netto migratie (De Wit et al., 2000; Struijs et al., 2000).

3 Opzet en doelstelling van het literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek tracht inzicht te verkrijgen in de methodologie en resultaten van eerder uitgevoerde en gepubliceerde economische evaluaties met betrekking tot de kosteneffectiviteit van antivirale middelen bij de behandeling chronische hepatitis B patiënten.

De economische evaluaties, die tijdens het literatuuronderzoek gevonden worden, dienen aan een aantal algemene inclusiecriteria te voldoen. Deze inclusiecriteria zijn:

- Het onderwerp van de publicatie moet een economische evaluatie zijn die betrekking heeft op de kosteneffectiviteit van toepassing van antivirale middelen bij chronische hepatitis B-patiënten.
- De publicatie dient in Nederlands, Engels, Duits of Frans te zijn gepubliceerd.
- De publicatie dient in een Nederlandse bibliotheek beschikbaar te zijn.

Omdat verwacht werd dat er niet al te veel publicaties gevonden zouden worden werden vooraf geen kwalitatieve criteria gehanteerd. Voor het selecteren en verzamelen van relevante studies zijn de volgende databases geraadpleegd:

1. MEDLINE

Deze database van de United States National Library of Medicine is doorzocht met behulp van het zoekprogramma Winspurs over de periode van 1985 tot en met juli 2000. Het zoekprofiel luidde als volgt: Hepatitis-B /all subheadings OR Hepatitis-chronic AND Antiviral-Agents AND Costs-and-Cost-analysis /all subheadings OR Health-Care-Costs /all subheadings OR Drug-Costs /all subheadings OR (cost* or econom*) in title, abstract or Mesh-term.

2. EMBASE

Deze database, gericht op biomedisch/farmacologisch gebied van Elsevier Science, is doorzocht met behulp van de zoeksoftware van de databasehost (aanbieder van online-databases) DIALOG gedurende de periode van 1985-heden. De database is met de volgende zoekprofiel doorzocht: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

3. *INAHTA Database*

Het International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) beheert een database met publicaties van de leden van deze organisatie. Deze database is toegankelijk via internet (www.inahta.org). Het zoekprofiel luidde als volgt: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

4. *CRD Databases*

De website van het Centre for Reviews and Dissemination (CRD) geeft toegang tot de volgende databases: de database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), De NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) en de Health Technology Assessment (HTA) Database.

Deze databases zijn via het internet (<http://nhscrd.york.ac.uk>) met de volgende zoektermen doorzocht: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

5. *HealthSTAR*

De HealthSTAR (Health Services, Technology, Administration, and Research) bestaat uit de voormalige Health (Health Planning and Administration) en HSTAR (Health Services/ Technology Assessment Research) databases. Ook de HealthSTAR database is via internet (<http://igm.nlm.nih.gov>) toegankelijk. De hierbij gebruikte zoekterm was: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

6. *NGC database*

De National Guideline Clearinghouse (NGC) database bevat 'evidence based' klinische richtlijnen. Ook deze database is toegankelijk via internet (www.guideline.gov). De zoekterm luidde als volgt: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

7. BIOSIS Previews

Deze database van BIOSIS, gespecialiseerd op biologisch/medisch gebied, is doorzocht met behulp van zoeksoftware van DIALOG. De periode was van 1985 tot heden. De database is met de volgende zoekprofiel doorzocht: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

8. SciSearch

SciSearch is een database op het gebied van wetenschap en technologie van ISI (Institute for Scientific Information). SciSearch is ook doorzocht met behulp van de zoeksoftware van DIALOG. De database bevat records uit de Science Citation Index en Current Contents. Ook deze database is van 1985 tot heden doorzocht met de volgende zoekterm: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

9. EconLit (Economic Literature Index)

Ook deze database gericht op economisch gebied van de American Economic Association, is doorzocht met behulp van de zoeksoftware van DIALOG, gedurende de periode van 1985 tot heden. De database bevat ook literatuur op het gebied van 'health economics'. De gehanteerde zoekterm was: Hepatitis B AND Cost* OR Econom* AND Antiviral* OR Interferon* OR Lamivudine*.

Daarnaast zijn bij de gevonden publicaties de literatuurreferenties gecontroleerd op eventuele nieuwe publicaties.

4 Resultaten

4.1 Resultaten van het selectieproces

Met behulp van de zoektermen, zoals gedefinieerd in hoofdstuk 2, zijn verschillende databases geraadpleegd. Dit leverde in totaal 47 literatuurreferenties op. Veel van deze literatuurreferenties waren studies of economische evaluaties op het gebied van de zorg van chronische hepatitis B, maar waren geen economische evaluatie op het specifieke gebied van de kosteneffectiviteit van antivirale middelen ter behandeling van chronische hepatitis B patiënten. Zodoende voldeden veel literatuurreferenties niet aan de algemene inclusiecriteria, zoals beschreven in hoofdstuk 2.

Na deze eerste selectie bleven zeven economische evaluaties over. De zogenaamde 'reference tracking' leverden in dit literatuuronderzoek geen nieuwe economische evaluaties op. Bijlage I beschrijft een beknopte samenvatting van de geselecteerde studies. De niet-geselecteerde literatuurreferenties worden in bijlage II weergegeven.

De geselecteerde studies zijn:

1. Banz K, Schwicker D. Kosten-Effektivität von Interferon- α -2a bei chronischer Virushepatitis. *Die Medizinische Welt* 1994; 45: 320-6.
2. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analyses of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000; 17 (5): 409-427.
3. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of Chronic Type B and C Hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995; 22: 1863-73.
4. Garcia de Ancos JL, Roberts JA, Dusheiko GM. An economic evaluation of the costs of α -interferon treatment of chronic active hepatitis due to hepatitis B or C virus. *Journal of Hepatology* 1990; 11: S11-S18.
5. Louis-Jacques O, Olson AD. Cost-Benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 24: 25-32.

6. Michel BC, Post HA, Hattum JA van, Van Hout BA. Is behandeling met alfa-interferon bij hepatitis B in Nederland kosten-effectief. (Nog niet gepubliceerd).
7. Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of Interferon-alfa2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122: 664-675.

4.2 Beschrijving van de geselecteerde studies

Hierna worden de economische evaluaties systematisch aan de hand van een aantal aspecten van economische evaluaties besproken. Op deze wijze wordt getracht inzicht te verkrijgen in de kosteneffectiviteit van antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten in Nederland. De volgende aspecten zullen worden besproken:

- het geëvalueerde antivirale middel en behandelingsstrategie,
- het type economische evaluatie en het gekozen perspectief,
- aannames met betrekking tot de ziekteprogressie,
- de gekozen tijdshorizon van de studie,
- de kosten van de antivirale middelen,
- de overige kostensoorten die zijn meegenomen,
- de gehanteerde discontovoet voor de kosten en effecten,
- de sensitiviteitsanalyse,
- de kosten-effectiviteitsratio's en conclusies van de studies.

4.2.1 Het geëvalueerde antivirale middel en behandelingsstrategie

Tabel 2 geeft een overzicht van de geëvalueerde type antivirale middelen en de in de studies vergeleken behandelingsstrategieën.

Tabel 2: Overzicht van de geëvalueerde antivirale middelen en onderzochte behandelingsscenario's.

Eerste auteur	Publicatiejaar	Antiviraal middel	Onderzochte behandelingsstrategieën
Banz	1994	Interferon-alfa	Interferon t.o.v. geen behandeling
Crowley	2000	Interferon, lamivudine	Interferon en lamivudine t.o.v. interferon alleen en t.o.v. geen behandeling

Dusheiko	1995	Interferon	Interferon vs. behandeling
Garcia de Ancos	1990	Interferon	Interferon t.o.v. geen behandeling
Louis- Jacques	1997	Interferon	Interferon t.o.v. geen behandeling
Michel	-	Interferon	Interferon t.o.v. geen behandeling
Wong	1995	Interferon	Interferon t.o.v. geen behandeling

Uit tabel 2 is op te maken dat het grootste deel (6 van de 7 studies) de kosten-effectiviteit van interferon ten opzichte van geen behandeling onderzochten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat lamivudine pas recent wordt gebruikt als medicatie voor chronische hepatitis B patiënten. Alleen Crowley et al. onderzocht naast de mogelijkheid van interferon en geen behandeling, ook een scenario met lamivudine en interferon naast elkaar.

4.2.2 Type economische evaluatie

Er zijn 4 typen (volledige) economische evaluaties. Dit zijn de kosten-minimalisatie analyse, de kosten-baten analyse, de kosten-effectiviteitsanalyse en de kosten-utiliteitsanalyse (Drummond, 1997);

- Kosten-minimalisatie analyse (KMA):
Een KMA onderzoekt verschillende alternatieven met een gelijke effectiviteit, zodat alleen de kosten van deze interventies hoeven te worden onderzocht.
- Kosten-baten analyse (KBA):
In een KBA worden alle kosten en alle baten in geld gewaardeerd. In deze benaderingswijze dienen de effecten (zoals gewonnen levensjaren en kwaliteit van leven) in geld te worden uitgedrukt.
- Kosten-effectiviteitsanalyse (KEA):
In een KEA worden de verschillende alternatieven vergeleken in relatie tot een specifieke opbrengst, bijvoorbeeld kosten per voorkomen infectie of kosten per gewonnen levensjaar.
- Kosten-utiliteitsanalyse (KUA):
In deze benaderingswijze kunnen zowel de levensverlengende als de kwaliteitsverhogende aspecten van een interventie worden uitgedrukt in een uniforme opbrengstmaat. Een voorbeeld hiervan is de QALY (Quality Adjusted

Life Year); een voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar. De resultaten worden dan uitgedrukt in kosten per QALY.

Daarnaast zijn ook nog partiële evaluaties mogelijk, zoals bijvoorbeeld de kostenanalyse (Drummond, 1997). Hierbij worden uitsluitend de financiële kosten en de (financiële) effecten weergegeven. Dit type analyse maakt het mogelijk een verhoudingsgetal tussen de kosten van een programma en de besparingen als gevolg van dit programma te berekenen.

Onderstaande tabel geeft aan welke type economische evaluatie in de geselecteerde studies werden gebruikt. Voor de terminologie is gebruik gemaakt van tabel 2.1 van Drummond (Drummond, 1997). Tabel 3 geeft naast het type economische evaluatie ook het gekozen perspectief van de studies aan. Dit is van belang om te achterhalen welke kosten zijn meegenomen in de berekeningen.

Tabel 3: Het type economische evaluatie en het gekozen perspectief van de geselecteerde studies.

Eerste auteur	Publicatiejaar	Economische evaluatie	Perspectief
Banz	1994	KEA	Gezondheidszorgsysteem
Crowley	2000	KEA / KUA	Gezondheidszorgsysteem
Dusheiko	1995	KEA / KUA	Maatschappelijk
Garcia de Ancos	1990	KBA	Maatschappelijk
Louis- Jacques	1997	KEA	Maatschappelijk
Michel	-	KEA / KUA	Gezondheidszorgsysteem
Wong	1995	KEA	Gezondheidszorgsysteem

De KEA is het vaakst toegepast. De KUA is driemaal gebruikt. Drie studies drukken de resultaten zowel in kosten per gewonnen levensjaar als in kosten per gewonnen QALY. Daarnaast is eenmaal gebruik gemaakt van de KBA. Vier van de zeven studies gaan in de berekeningen uit van een 'third-party payer', in alle gevallen van het nationale gezondheidszorg systeem. De overige drie studies berekenen de kosteneffectiviteit vanuit een maatschappelijk perspectief.

4.2.3 Variabelen met betrekking tot de ziekteprogressie van chronische hepatitis B patiënten

In het ziektemodel van de verschillende studies zijn een aantal assumpties gemaakt omtrent:

1. de effectiviteit van de behandelingen met antivirale middelen
2. het percentage chronische patiënten dat jaarlijks een spontane remissie ondergaat
3. het percentage chronische hepatitis B-patiënten dat jaarlijks gecompenseerde cirrose ontwikkelt
4. het percentage personen met gecompenseerde cirrose dat jaarlijks gedecompenseerde cirrose ontwikkelt
5. het percentage personen met gecompenseerde cirrose dat jaarlijks een hepatocellulair carcinoom (HCC) ontwikkelt
6. en het percentage personen met HCC dat jaarlijks overlijdt

Tabel 4: Overzicht van de gemaakte aannames in de verschillende studies (voor nummering in tabel; zie tekst)

Studie	Publicatie Jaar	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Banz	1994	0.35	0.1	0.1	0.1	0.03	0.8
Crowley	2000	0.3 (lam) 0.24 (inf)	0.09	0.02 (lam) 0.14 (inf)	0.05	0.025	0.843
Dusheiko	1995	0.35	-	0.0105 (laag) 0.0221 (hoog)	0.05	-	-
Garcia de Ancos	1990	0.32	-	0.125	-	-	-
Louis- Jacques	1997	0.06 (laag) 0.3 (hoog)	-	0.03	0.05	0.02	0.4
Michel	-	0.35	-	0.0105 (laag) 0.0221 (hoog)	0.05	-	-
Wong	1995	0.456	0.091	0.01 ^a / 0.121 ^b	0.056	0.024	0.56

^a indien HBeAg - en HBsAg +

^b indien HBeAg + en HBsAg +

Bij een aantal studies werden de assumpties slechts ten dele beschreven. Andere studies beschrijven wel alle aannames uitvoerig. Uit de wel beschreven aannames is af te leiden dat de verschillende studies behoorlijk uiteenlopende aannames hebben

gemaakt. Zo varieert de effectiviteit van de behandelingen met antivirale middelen van 6% tot 45,6%. Deze verschillen in aannames hebben grote gevolgen voor de uiteindelijke resultaten en conclusies.

4.2.4 De gekozen tijdshorizon van de studies voor de berekening van de kosten en effecten

Verschillen in de lengte van de tijdshorizon worden in onderstaande tabel weergegeven.

Tabel 5: Overzicht van de gekozen tijdshorizon in de geselecteerde studies.

Studie	Publicatiejaar	Tijdsperiode van de studie
Banz	1994	10 en 20 jaar
Crowley	2000	1 en 70 jaar
Dusheiko	1995	30 jaar
Garcia de Ancos	1990	10 jaar
Louis- Jacques	1997	45 jaar ^a
Michel	-	30 jaar
Wong	1995	Levenslang ^b

^a De tijdshorizon is tot 35 jaar na de latentieperiode (de periode tussen de besmetting en het optreden van de langetermijngevolgen) van 10 jaar.

^b De simulatie ging door tot geen patiënt meer in leven was.

De tijdshorizon van de studies varieert van 1 jaar tot levenslang. Hierbij dient te worden vermeld dat de resultaten van de studie met een tijdshorizon van 1 jaar als input dienden voor een vervolgstudie met een tijdshorizon van 70 jaar. Een andere studie met een korte tijdshorizon waren de studies van Banz en van Garcia de Ancos . Deze bedroegen 10 jaar. Door deze verschillen in de lengte van de tijdshorizon ontstaan verschillen in de resultaten.

4.2.5 Kosten van de antivirale middelen

Tabel 6 geeft inzicht in de aannames die zijn gemaakt over de kosten van de antivirale middelen in de verschillende studies. Daarnaast wordt voor deze kosten het basisjaar weergegeven. In de laatste kolom van de tabel zijn de kosten van de antivirale

middelen per land afzonderlijk gecorrigeerd voor inflatie en omgerekend naar Nederlandse gulden van 1999, met behulp van de OECD Health Data 2000 (OECD, 2000). In bijlage III wordt een verder specificatie van deze correctie naar Nederlandse gulden (1999) weergegeven.

Tabel 6: Overzicht van de kosten van de antivirale middelen

Studie	Publicatie- jaar	Kosten van de antivirale middelen	Basisjaar van kosten	Kosten omgerekend naar NLG ^a , 1999
Banz	1994	DM 2250,-	1993	fl 2.480,-
Crowley	2000	A\$ 1.376,- (lamivudine) ^b A\$ 3.729 (interferon)	1997/ 1998/ 1999	fl 2.185,- fl 5.921,-
Dusheiko	1995	£ 2,880	1993	fl 9.798,-
Garcia de Ancos	1990	£ 2,582	1983	fl 15.187,-
Louis-Jacques	1997	£ 4,800 (volwassenen) £ 2,640 (kinderen)	Onbekend	n.v.t.
Michel	-	Onbekend	Onbekend	n.v.t.
Wong	1995	\$ 4,595	1992/ 1993	fl 10.553,-

^a NLG = Nederlandse gulden

^b de kosten van lamivudine in het eerste jaar.

Er bestaan grote verschillen in de kosten van de antivirale middelen binnen de geselecteerde studies. De laagste kosten voor interferon bedragen fl. 2.480,- (1999) in de studie van Banz. De hoogste kosten van de antivirale middelen bedragen fl.15.187,- (1999) in de studie van Garcia de Ancos. Deze verschillen in de kosten van antivirale middelen per studie hebben uiteraard gevolgen voor de uiteindelijke resultaten en de onderlinge vergelijkbaarheid van de resultaten van de studies.

4.2.6 De verschillende kostensoorten in de berekeningen

Drie typen kostensoorten worden over het algemeen onderscheiden in de berekeningen van economische evaluaties. De verschillende kostensoorten zijn de directe en indirecte kosten en de intangibles. De directe kosten bestaan uit de kosten voor de diagnostiek, uit de kosten van de behandeling en uit de kosten van de verzorging van

een bepaalde aandoening. De indirecte kosten hebben betrekking op de productiviteitsverliezen als gevolg van deze aandoening of ziekte. Intangibles zijn kosten in termen van verminderde kwaliteit van leven en pijn, en zijn vaak moeilijk in geld uit te drukken.

Tabel 7 geeft een overzicht van de verschillende kostensoorten die in de geselecteerde studies worden meegenomen.

Tabel 7: Overzicht van de verschillende kostensoorten

Studie	Publicatiejaar	Directe kosten	Indirecte kosten	Intangibles
Banz	1994	Ja	Nee	Nee
Crowley	2000	Ja	Nee	Nee
Dusheiko	1995	Ja	Ja	Nee
Garcia de Ancos	1990	Ja	Ja	Nee
Louis- Jacques	1997	Ja	Nee	Nee
Michel	-	Ja	Nee	Nee
Wong	1995	Ja	Nee	Nee

Alle studies nemen uiteraard de directe medische kosten mee in de berekening van de kosteneffectiviteit van behandeling met antivirale middelen. De invulling van de directe medische kosten verschilt tussen de verschillende studies. Zo wordt bijvoorbeeld in de studie van Garcia de Ancos niet de volledige kosten van de ziekenhuiszorg meegenomen in de kostenberekeningen. De directe kosten worden in de zeven studies geschat met behulp van een registratiesysteem, een expert panel of op basis van patiëntendossiers.

Twee studies berekenen de indirecte kosten. In de studie van Garcia de Ancos is niet te achterhalen welke indirecte kosten daadwerkelijk zijn meegenomen. Dit wordt niet expliciet beschreven. Geen enkele studie neemt de intangibles mee in de berekeningen.

4.2.7 Discontering

Bij de behandeling van chronische hepatitis met antivirale middelen treden de kosten en effecten verspreid op in de tijd. De initiële investering (de behandeling met antivirale middelen) geschiedt voordat de effecten van de behandeling kunnen worden

gerealiseerd. Economen zijn het erover eens dat in dergelijke situaties met tijdsvoorkeur rekening moet worden gehouden, dit noemt men discontering. De hoogte van de discontovoet is tijdsafhankelijk en varieert per land. Op dit moment is het geldende disconteringspercentage in Nederland 4% (CVZ, 1999).

Over het disconteren van effecten bestaat wel een controverse. Recente Nederlandse richtlijnen geven echter aan dat toekomstige uitkomsten en effecten met hetzelfde percentage moeten worden gedisconteerd (CVZ, 1999).

Tabel 8 beschrijft welke studies de kosten en / of de effecten hebben gedisconteerd.

Tabel 8: Discontering van kosten en effecten en het gehanteerde discontopercentage

Studie	Publicatie jaar	Discontering van kosten	Discontering van effecten	Discontovoet
Banz	1994	Ja	Onduidelijk	5%
Crowley	2000	Ja	Ja	5%
Dusheiko	1995	Ja	Ja	5%
Garcia de Ancos	1990	Nee	Nee	n.v.t.
Louis- Jacques	1997	Ja	Ja	5%
Michel	-	Ja	Ja	5%
Wong	1995	Ja	Ja	5%

Uit de tabel blijkt dat alleen de studie van Garcia de Ancos de kosten niet disconteert. De overige studies doen dit allemaal wel en hanteren daarbij dezelfde discontovoet (5%). De discontering van effecten wordt door twee studies niet gedaan. De overige studies disconteren de effecten met 5%.

4.2.8 Sensitiviteitsanalyse

Het doel van een sensitiviteitsanalyse is om te na te gaan of de centrale resultaten en conclusies veranderen indien andere parameterwaarden worden gehanteerd.

Een goede economische evaluatie bevat om bovenstaande reden een gedegen sensitiviteitsanalyse. Hierbij wordt aangegeven voor welke parameter(s) de resultaten en conclusies gevoelig is (zijn).

Tabel 9: Overzicht van de in de sensitiviteitsanalyse meegenomen parameters en de meest invloedrijke parameters

Studie	Publicatie- Jaar	Parameter meegenomen in sensitiviteitsanalyse	Meest gevoelige parameter
Banz	1994	Kosten interferon, ziekteprogressie, tijdshorizon, effectiviteit van interferon.	Tijdshorizon, effectiviteit van interferon
Crowley	2000	Discontovoet, overgangskansen in ziektemodel, percentage geïndiceerde patiënten, percentage patiënten dat daadwerkelijk behandeling ondergaat, effectiviteit van lamivudine, interferon op korte en lange termijn en (natuurlijke) seroconversie, het percentage dragers dat cirrose ontwikkelt.	Effectiviteit van lamivudine, interferon op lange termijn, percentage geïndiceerde patiënten.
Dusheiko	1995	Incidentie, discontovoet, kosten interferon, kosten van langetermijngevolgen, waardering KvL ^b	Discontovoet, kosten interferon, waardering KvL
Garcia de Ancos	1990	Kosten interferon, effectiviteit behandeling	Kosten interferon, effectiviteit behandeling
Louis- Jacques	1997	Wel/ geen Ltx ^a , effectiviteit van interferon, totale kosten per patiënt, latentieperiode, leeftijdscategorie	Effectiviteit van interferon, transplantatie, leeftijdscategorie
Michel	-	Wel/ geen Ltx ^a , ziekteprogressie, alle waarden in ziektemodel, alle kosten in het model, respons rate, de overleving per jaar transplantatie, waardering KvL ^b	Levertransplantatie, response rate, KvL
Wong	1995	Overgangskansen ziektemodel, effectiviteit interferon, tijdshorizon, waardering KvL ^b , kosten van interferon, kosten behandeling, kosten langetermijngevolgen	Effectiviteit van interferon

^a Ltx = levertransplantatie^b KvL = Kwaliteit van leven

De verschillende studies hebben niet allemaal dezelfde parameters in de sensitiviteitsanalyse betrokken. Toch komen enkele parameters vaker terug. De effectiviteit van de behandeling wordt het meest genoemd als een gevoelige parameter. Andere invloedrijke parameters die genoemd worden zijn de kosten van de antivirale middelen, de tijdshorizon van de studie, de toevoeging van wel of geen levertransplantatie in het model en de waardering van de kwaliteit van leven.

4.2.9 Resultaten van de geselecteerde studies

De conclusies omtrent de kosteneffectiviteit en de verschillende kosten-effectiviteits-, kosten-utiliteits- en baten-kostenratio's worden in tabel 9 besproken. Voor de verschillende studies worden zowel de oorspronkelijke ratio's (in eigen munteenheid) gepresenteerd, als de naar Nederlandse gulden (1999) omgerekende ratio's, inclusief inflatiecorrectie, (cursief) weergegeven. Deze omrekening geschiedde aan de hand van de OECD Health data 2000 (OECD, 2000). De gebruikte tabellen en de daadwerkelijke omrekening wordt in bijlage III beschreven. Waar mogelijk is in tabel 9 ook de spreiding van de resultaten aangegeven. De laatste kolom van tabel 9 somt belangrijke aspecten en conclusies van de betreffende studies op.

Tabel 10: Overzicht van de kosten-effectiviteitsratio's, kosten-utiliteitsratio en baten-kostenratio's met daarbij hun spreiding

Studie, publicatiejaar	Kosten-effectiviteitsratio (in cursief; de omgerekende ratio in NLG (1999))	Kosten-utiliteitsratio (in cursief; ratio in NLG (1999))	Baten-kostenratio (in cursief; ratio in NLG (1999))	Spreiding	Opmerkingen en conclusies
Banz (1994)	DM 10.400,- per gewonnen levensjaar <i>fl. 11.464,- per gewonnen levensjaar</i>	-	-	In sensitiviteitsanalyse; DM 5.600,- tot DM 24.600,- <i>In sensitiviteitsanalyse; fl. 6.173,- tot fl. 27.116,-</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deze ratio's zijn gebaseerd op een 10 jarige follow-up • De effecten zijn niet gediscoteerd • Alleen directe medische kosten in berekeningen
Crowley (2000)	Kppl ^a van lamivudine: A\$ 720,- tov interferon A\$ 1.195,- tov geen behandeling <i>fl. 1.143,- tov interferon en fl. 1.897,- tov geen behandeling</i>	Kpg QALY ^b : A\$ 735,- tov interferon; A\$ 1.024,- tov geen behandeling <i>fl. 1.167,- tov interferon; fl. 1.626,- tov geen behandeling</i>	-	In meest ongunstige scenario; kppl ^a A\$ 7.168,- (tov van interferon) <i>In meest ongunstige scenario fl. 11.382,- tov van interferon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Alleen directe medische kosten meegenomen in berekeningen
Dusheiko (1995)	£ 439,- (ongedisconteerd) - £ 17.128,- per gewonnen levensjaar <i>fl. 1.493,- (ongedisconteerd) tot fl. 58.270,- (gedisconteerd)</i>	£ 60,- tot £ 1.146,- per gewonnen QALY ^b <i>fl. 204,- tot fl. 3.899,- per gewonnen QALY^b</i>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Aantal aannames niet beschreven • De directe kosten bestonden uit alleen de kosten van de geïnstitutionaliseerde zorg • Indirecte kosten meegenomen
Garcia de Ancos (1990)	-	-	£ 768.175,- voor een cohort van 100 patiënten <i>Fl.4.518.327,- voor een cohort van 100 patiënten</i>	Varieert van £ 334.268,- tot £ 1.088.247,- voor het cohort van 100 patiënten <i>Varieert van fl.1.966.130,- tot fl. 6.400.958,- voor het cohort van 100 patiënten</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Studie uit 1990, kostendata uit 1983 • Geen discontering • Kosten niet gespecificeerd • Aantal aannames niet beschreven
Louis- Jacques (1997)	Kppl ^a : US\$ 510 (kinderen) US\$ 934 (volwassenen) <i>Onbekend aangezien jaar van kostendata ontbreekt</i>	-	-	Kppl ^a : US\$ 5.700 (kinderen) US\$ 22.100 (volwassenen) <i>Onbekend aangezien jaar van kostendata ontbreekt</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Basisjaar kosten niet te achterhalen

Michel	Zonder ltx ^c : Kpgl ^a bedragen tussen de fl. 28.000 en de fl. 117.000,-	Kosten per QALY tussen fl.4.000,- en fl. 8.000,- ^b	-	Met ltx ^d : de kpgl ^a bedragen tussen fl. 12.000,- en de fl. 110.000,-; de kosten per QALY fl. 2.000 en fl. 6.000,-	<ul style="list-style-type: none"> • Geen indirecte kosten in ratio • Basisjaar kosten is onbekend • Kosten antivirale middelen onbekend
	<i>Onbekend aangezien jaar van kostendata ontbreekt</i>	<i>Onbekend aangezien jaar van kostendata ontbreekt</i>		<i>Onbekend aangezien jaar van kostendata ontbreekt</i>	
Wong (1995)	Kostenbesparend: -/- US\$ 2.129,- per gewonnen levensjaar <i>Kostenbesparend: minus fl. 4.889,- per gewonnen levensjaar</i>	-	-	In meest ongunstige scenario; \$ 12.000,- per gewonnen levensjaar <i>In meest ongunstige scenario; fl. 27.558,- per gewonnen levensjaar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Response rate op behandeling is hoog (46,5%) • Geen indirecte kosten in ratio

^a Kpgl = kosten per gewonnen levensjaar

^b Kpg QALY = kosten per gewonnen QALY

^c Ltx = levertransplantatie

Tabel 10 laat relatief vrij gunstige kosten-effectiviteitsratio's zien in de basisscenario's. Deze kosten-effectiviteitsratio's variëren van kostenbesparend tot en met fl.117.000,-. Toch dienen deze resultaten met voorzichtigheid te worden gehanteerd, gezien de methodologische kanttekeningen die bij de studies worden gemaakt. De kosten-utiliteitsratio's zijn uiteraard nog gunstiger dan de kosten-effectiviteitsratio's. Indien de kwaliteit van leven wordt meegenomen in de berekeningen lijkt de behandeling met antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten kosteneffectief. Echter de ook hier kunnen opmerkingen gemaakt worden bij de methodologie van de studies.

De baten-kosten ratio van de studie van Garcia de Ancos lijkt niet relevant gezien de verouderde methodologie van de studie. Zo wordt in deze studie niet gediscoteerd en worden de kosten niet gespecificeerd. Ook zijn de kostendata in deze studie sterk verouderd (basisjaar 1983). De resultaten van de studie van Garcia de Ancos zijn hierdoor niet meer relevant.

5 Conclusies en discussie

De geselecteerde economische evaluaties laten relatief gunstige kosten-effectiviteitsratio's zien. De kosteneffectiviteitsratio's variëren van kostenbesparend tot en met fl.117.000,- per gewonnen levensjaren in de basisscenario's. Toch dienen bij veel van de geselecteerde economische evaluaties kanttekeningen worden gemaakt over de gemaakte aannames of de gebruikte methodologie. Hieronder een beknopte opsomming van de kanttekeningen per economische evaluatie.

In de studie van Wong et al. (met kostenbesparende kosten-effectiviteitsratio's) is met name de aanname over de response rate van de behandeling met antivirale middelen opmerkelijk. Deze response rate bedraagt 46,5%. Bij de overige studies bedraagt deze parameter maximaal 35%. Aangezien de resultaten het meest gevoelig zijn voor deze parameter dienen deze met enige scepsis te worden bekeken. De resultaten worden door deze aanname gunstig beïnvloed. De studie van Garcia de Ancos is qua methodologie sterk verouderd. Zo worden bijvoorbeeld zowel de kosten als de effecten niet gediscoteerd. De niet-gespecificeerde kostendata zijn afkomstig uit 1983. Hierdoor dient de kosten-batenratio als zeer onzeker en onwaarschijnlijk te worden beschouwd. De economische evaluatie van Banz (met een kosten-effectiviteitsratio van fl. 11.500,- (1999) per gewonnen levensjaar) heeft de effecten van de behandeling met antivirale middelen niet gediscoteerd zoals gebruikelijk is in economische evaluaties. De resultaten worden indien de kosten en effecten worden gediscoteerd ongunstiger. Daarnaast is de tijdshorizon van de studie relatief kort (10 jaar). De economische evaluatie van Dusheiko en Roberts beschrijft een aantal aannames summier. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen fl. 58.300,- (1999) per gewonnen levensjaar. De resultaten zijn hierdoor moeilijk interpreteerbaar.

Over de studie van Crowley et al. zijn geen grote methodologische kanttekeningen te maken. De resultaten van deze studie zijn relatief gunstig (de kosten per gewonnen levensjaar bedragen fl. 1.100,- (1999) ten opzichten van behandeling met interferon en fl. 1.900,- (1999) t.o.v. geen behandeling). De economische evaluatie van Louis-Jacques laat ook gunstige resultaten zien (kosten per gewonnen levensjaar bedragen voor kinderen en US\$ 934 bij volwassenen), zonder grote methodologische problemen. Wel dient hierbij te worden vermeld dat de studie in eerste instantie betrekking heeft op kinderen zodat de

te behalen gezondheidswinst veel groter is, aangezien kinderen een veel grotere levensverwachting hebben dan volwassenen. Toch zijn ook de resultaten bij volwassenen gunstig te noemen. Het basisjaar van de kosten van deze studie zijn onbekend. De resultaten van de economische evaluatie van Michel et al. zijn wat minder gunstig dan de andere studies (de kosten-effectiviteitsratio bedraagt tussen de fl. 28.000,- en de fl. 117.000,- per gewonnen levensjaar). Ook bij deze studie ontbreekt het basisjaar van de kosten. Indien bij deze economische evaluatie ook de kwaliteit van leven in ogenschouw wordt genomen worden de resultaten aanmerkelijk gunstiger.

De in dit rapport besproken economische evaluaties tonen dat indien de kwaliteit van leven in ogenschouw wordt genomen de behandeling met antivirale middelen kosteneffectief lijkt. Indien alleen overlevingswinst wordt meegenomen worden de resultaten van de behandeling met antivirale middelen bij chronische hepatitis B patiënten ongunstiger. De gevonden studies in deze literatuur-review bestaan hoofdzakelijk uit economische evaluaties die de kosteneffectiviteit van interferon onderzoeken. Slechts één (recent) onderzoek heeft de kosteneffectiviteit van lamivudine onderzocht. Ook wordt in vier studies de spontane remissie van chronische hepatitis B patiënten niet meegenomen in de modellering. Het gunstige effect van de spontane remissie wordt nu dus aangemerkt als effect van de antivirale middelen. Dit heeft gevolgen voor de resultaten en conclusies van de studies.

Verder dient te worden vermeld dat de behandeling met antivirale middelen slechts is weggelegd voor een klein deel van de patiënten met chronische hepatitis B (30-35% van de chronische hepatitis B patiënten). Daarnaast bedraagt ook de effectiviteit van de behandeling met antivirale middelen niet meer dan 35%. Hierdoor kan slechts een klein deel van de aan hepatitis B gerelateerde kosten voorkomen worden.

De behandeling met antivirale middelen is dus slechts één van de strategieën ter preventie van (chronische) hepatitis B. Een andere strategie in het voorkomen van langetermijngevolgen van hepatitis B is de preventie van besmetting met hepatitis B. Deze strategie kan op termijn (veel) grotere kostenbesparingen opleveren dan de behandeling met antivirale middelen.

Literatuur

- Banz K, Schwicker D. Kosten-Effektivität von Interferon-a-2a bei chronischer Virushepatitis. *Die Medizinische Welt* 1994; 45: 320-6.
- Beasley R, Hwang L, Lin C, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981; 2: 388-393.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Infectious Diseases, Viral hepatitis B, fact sheet <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/fact.htm>, 1999.
- College voor de bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Overzicht van de bloedtransfusie in Nederland 1993.
- Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analyses of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000; 17 (5): 409-427.
- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowtier L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States, *N Eng J Med* 1994; 341 (17):1256-1263.
- Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of Chronic Type B and C Hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995; 22: 1863-73.
- Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc London B* 1993; 253: 197-201.
- Garcia de Ancos JL, Roberts JA, Dusheiko GM. An economic evaluation of the costs of α -interferon treatment of chronic active hepatitis due to hepatitis B or C virus. *J Hepatol* 1990; 11: S11-S18.
- Gezondheidsraad. Advies inzake hepatitis B. Den Haag: Staatsuitgeverij, 1983. Rapport nr. 1983/22.
- Gezondheidsraad: Commissie hepatitis B. Bescherming tegen hepatitis B. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr. 1996/15.
- Grosheide P.M.: Prevention of perinatal hepatitis B virus infection; Implications for mother and child; Policy for the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit, Rotterdam: 1993a.

- Louis-Jacques O, Olson AD. Cost-Benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 24: 25-32.
- Michel BC, Post HA, Hattum JA van, Van Hout BA. Is behandeling met alfa-interferon bij hepatitis B in Nederland kosten-effectief. (Nog niet gepubliceerd).
- Organisation for Economic co-operation and development (OECD) Health data 2000. Comparative analysis of 29 countries, version 07/15/2000.
- Rijlaarsdam J, Smits LJM, Laar MJW van de. De aangifte van hepatitis B in Nederland in de periode 1976-1998. *Infect Bull* 1999; 10: 185-186.
- Saracco, Rizetto en Verme G. Interferon in chronic hepatitis B. *Antiviral research* 1994; 24; 137-143.
- Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12: 443-447.
- SIG Zorginformatie. Ontslagdiagnoses naar ICD-code, over 1993-1997. Utrecht: SIG Zorginformatie, 1988.
- Smits LJM, Laar MJW van de. Hepatitis B en C: verplichte aangifte en vrijwillige meldingen in de eerste helft van 1999. *Inf Bull* 1999; 10: 178-181.
- U.S. Census Bureau: USA Statistics in Brief, Population, <http://www.census.gov/statab/www/part1.html>, 1999.
- Struijs JN, Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Postma MJ, Laar MJW van de, Jager JC. Kosten en effecten van algemene vaccinatie tegen hepatitis B. *Inf Bull* 2000; 7: 109-114.
- Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Inf Bull* 1999; 10: 182-184.
- Wit GA de, Kretzschmar MEE, Smits LJM, Struijs JN, Postma MJ, van de Laar MJW, Jager JC. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B- (interimrapportage). Bilthoven, RIVM: rapportnummer 403505004, 2000.
- Witte-Van der Schoot E. Hepatitis B and mental handicap. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 1999.
- Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of Interferon-alfa2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122: 664-675.

Bijlage I Verzendlijst

1	Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, drs. N.C. Oudendijk (wnd.)
2	Directeur Gezondheidsbeleid, drs. A.A.W. Kalis, arts
3	Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg, prof. dr. Kingma
4	Inspecteur Infectieziekten van de Inspectie Gezondheidszorg, J.K. van Wijngaarden, arts
5	Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr. J.A. Knottnerus
6	Ministerie van VWS, drs. R. Schaafsma
9	Ministerie van VWS, mw. drs. W. Reimerink
10-11	Stichting soa-bestrijding, T. Coenen
12	Bestuur Nederlandse Vereniging voor Studie van soa
13-48	Leden soa-commissie CBO
49	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, prof. dr. F.F.H. Rutten
50	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. M.P.M.H. Rutten-van Mólken
51	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, prof. dr. van Doorslaer
52	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. E. Grijsseels
53	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, dr. L. Hakkaart- van Roijen
54	Instituut voor Medische Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, drs. P. Verboom
55	Universitair Medisch Centrum, Julius Centrum, prof. dr. B.A. van Hout
56	Universitaire Instellingen Antwerpen, dr. P. van Damme
57	Universitaire Instellingen Antwerpen, dr. P. Beutels
58	Academisch Ziekenhuis Rotterdam, prof. dr. S.W. Schalm
59	Academisch Ziekenhuis Rotterdam, dr. R.A. de Man
60	Universitair Medisch Centrum, dr. J. van Hattum
61	GG & GD Amsterdam, prof. dr. R.A. Coutinho
62	GG & GD Amsterdam, dr. J.A.R. van den Hoek
63	Academisch Medisch Centrum Amsterdam, prof. dr. O.P. Bleker
64	Nederlandse Hepatitis Stichting, dr. K.H. Brandt
65	Prof.dr. J. Huisman
66	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
67	Directie RIVM
68	Directeur Sector Volksgezondheid RIVM, prof. dr. D. Kromhout
69	Hoofd Centrum voor ZorgOnderzoek, prof. dr. G.A.M. van den Bos
70	Hoofd Centrum voor Volksgezondheid Toekomstverkenningen, dr. D. Ruwaard
71	Hoofd Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie, drs. J. Kool
72	Hoofd Centrum voor Chronische Ziekten Epidemiologie, prof. dr. J. Seidell
73	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Screening, dr. J.G. Loeber
74	Hoofd Laboratorium voor Infectieziekten Onderzoek, dr. T.G. Kimman

75	Hoofd Laboratorium voor Microbiologische Gezondheidsbescherming, dr.A.H. Henken
76	dr. M. van den Hoop, SBD
77-92	medewerkers CZO
93	SBD/Voorlichting & Public Relations
94	Bureau Rapportenregistratie
95	Bibliotheek RIVM
96-105	Bureau Rapportenbeheer
106-120	Reserve exemplaren

Bijlage II Samenvatting van de geselecteerde studies

Hieronder worden de geselecteerde economische evaluaties kort besproken.

- *Banz K, Schwicker D. Kosten-Effektivität von Interferon-a-2a bei chronischer Virushepatitis. Die Medizinische Welt 1994; 45:320-6.*

Deze Duitse kosten-effectiviteitsanalyse uit 1994 beschrijft de kosteneffectiviteit van de behandeling met interferon bij chronische hepatitis B patiënten aan de hand van een Markov model. Het model beschrijft een hypothetisch cohort van 10.000 chronische hepatitis B patiënten over een tijdsperiode van 10 en 20 jaar. De overgangskansen in dit Markov model zijn bepaald aan de hand van literatuur of aan de hand van een expert panel. Dit verschilt per overgangskans. In de berekeningen zijn alleen de directe medische kosten meegenomen. De indirecte kosten zijn buiten beschouwing gelaten. De directe medische kosten bestaan uit de kosten van de interferonbehandeling, de kosten van de follow-up en de kosten van de langetermijneffecten van chronische hepatitis B. Het kostenniveau is 1993 en de kosten zijn gedisconteerd met 5%. Het is onduidelijk of de effecten gedisconteerd zijn. De kosten per gewonnen levensjaar bedragen tussen de DM 5.600,- (= fl. 6.173,- (1999)) en de DM 24.600,- (= fl. 27.116,- (1999)) in het scenario met de 10-jarige follow-up. Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat de uiteindelijke resultaten gevoelig zijn voor de gekozen tijdshorizon en de aanname over de effectiviteit van interferon. De kosten van het interferon zelf is in deze studie daarentegen veel minder van invloed op de uiteindelijke resultaten.

- *Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analyses of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. Pharmacoeconomics 2000; 17 (5): 409-427.*

Deze recente kosten-effectiviteitsanalyse beschrijft drie verschillende scenario's voor het behandelen van chronische hepatitis B patiënten. In scenario A bestaan de behandelmogelijkheden uit (i) lamivudine, (ii) interferon of (iii) geen behandeling. Scenario B bestaat uit de mogelijkheden (i) behandeling met interferon of (ii) geen behandeling en scenario C is het baseline scenario en bevat alleen de mogelijkheid van geen behandeling. De opzet van de studie met deze drie scenario's sluit het best aan bij de 'real-life practice'. Een scenario met alleen een lamivudinebehandeling heeft volgens Crowley geen realiteitswaarde. Door deze aanpak kunnen de (incrementele) kosten-effectiviteitsratio's van de verschillende scenario's worden berekend.

Het doel van de studie was om de directe medische kosten en effecten van de behandelingsmogelijkheid van lamivudine in Australië vanuit een gezondheidszorgperspectief te onderzoeken. Hierbij werd een tijdshorizon gekozen van zowel 1 jaar (korte termijn) als van 70 jaar (langere termijn). Er werd verondersteld dat de hypothetische patiënten gemiddeld 30 jaar oud waren. Van dit cohort was 70% man. Alle patiënten waren nog niet eerder met interferon behandeld en hadden geen cirrose bij aanvang. De baseline aannames waren voor de seroconversie 30% voor lamivudine, 24% voor interferon en 9% voor geen behandeling. Verder werd in scenario A verondersteld dat 90% van de patiënten geschikt was voor het ondergaan van lamivudinebehandeling, maar dat van deze patiënten 28% toch geen lamivudinebehandeling onderging. Het

percentage dat geschikt is voor interferonbehandeling wordt gesteld op 40%. De mogelijkheid van een levertransplantatie is niet in het model opgenomen. De kosten werden onderverdeeld in de kosten voor de medicatie zelf, de kosten van de consulten bij de specialist en huisarts (ook in de follow-up periode) en de kosten van de verschillende testen en onderzoeken. Het vaststellen van de frequentie van de consulten bij de specialist en huisarts voor de korte als de lange termijn werd gedaan op basis van een expert panel. De hoogte van de kosten worden per categorie apart weergegeven. De discontovoet (voor zowel kosten als effecten) bedraagt 5%. Het kostenniveau van de studie is niet te achterhalen, aangezien voor de kostenschattingen van tarieven en kostprijzen uit verschillende jaren (1987, 1998, 1999) gebruik wordt gemaakt. Of hierna naar één basisjaar is gecorrigeerd wordt niet geheel duidelijk. De effecten werden zowel in verloren levensjaren als in QALY's gemeten. De kwaliteit van leven is gemeten door middel van de Assessment of Quality of Life questionnaire bij een expert panel. Dit panel bestond (slechts) uit vier personen. In het eerste jaar worden in scenario A (met de mogelijkheid van lamivudinebehandeling) 77% van de patiënten behandeld (65% met lamivudine, 12% met interferon). In scenario B is dit slechts 20% (alleen interferon). Hierdoor is het percentage patiënten met seroconversie van HBeAg in scenario A veel hoger in vergelijking met andere scenario's (respectievelijk 24,2%, 12,9% en 9% voor scenario A, B en C). Het tegenovergestelde geldt voor het percentage patiënten dat cirrose ontwikkelt (respectievelijk 5,1%, 12,2% en 12,7% voor scenario A, B en C). De resultaten voor de lange termijn laten zien dat de (gedisconteerde) incrementele kosten voor scenario A (met de mogelijkheid van lamivudine) tot opzichten van scenario B (met alleen interferon) A\$ 633,- (= fl. 1.005,- (1999)) per gewonnen levensjaar en \$A 735,- (= fl. 1.167 (1999)) gewonnen QALY bedragen (= fl. 1.143,-(1999)). Ten opzichten van scenario C (geen behandeling) bedragen de kosten per gewonnen levensjaar A\$ 899,- (fl. 1.427,- (1999)) en A\$ 1.024,- (= fl. 1.024,- (1999)) per gewonnen QALY. In de sensitiviteitsanalyse zijn resultaten onderzocht op de gevoeligheid voor de belangrijke assumpties. De onderzochte variabelen zijn onder andere het percentage patiënten dat geschikt is voor het ondergaan van een lamivudine behandeling, het percentage patiënten dat daadwerkelijk lamivudine, interferon of geen behandeling kreeg, het percentage seroconversie, de kosten van interferon en het behandelingschema van interferon, het percentage chronisch drager dat cirrose ontwikkelt, het discontopercentage. De behandeling met lamivudine is volgens de auteurs in vergelijking met andere zorgprogramma's kosteneffectief. Deze resultaten zijn gebaseerd op conservatieve schattingen van de effecten van lamivudine. Over de effecten van lamivudine op langere termijn is nog weinig bekend.

- *Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of Chronic Type B and C Hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. Hepatology 1995; 22:1863-73.*

Het doel van deze studie was om de economische impact van de behandeling van chronische hepatitis B en C op langer termijn in kaart te brengen. Deze samenvatting bespreekt alleen de economische gevolgen van de behandeling van chronische hepatitis B patiënten. De tijdshorizon van de studie is 30 jaar. In het ziektemodel worden verschillende aannamen gemaakt over de ziekteprogressie van chronische hepatitis B patiënten. Duizend hypothetische patiënten die een behandeling met interferon ondergaan worden vergeleken met een cohort onbehandelde patiënten. De analyse bevat twee varianten in de ziekteprogressie (hoge en lage mortaliteit). De kostenschattingen bestonden uit de directe medische kosten (van alleen de geïnstitutionaliseerde zorg) en uit

indirecte kosten. De indirecte kosten productiviteitsverliezen, tijdskosten en reiskosten van de patiënt. Informele zorg is niet meegenomen in de kostenschattingen van de indirecte kosten. De discontovoet voor zowel de kosten als de effecten bedraagt 5%. Het basisjaar van de kostenschattingen is 1993. De kosten per gewonnen levensjaar variëren in de verschillende scenario's van £ 439 (= fl. 1.493,- (1999)) (ongedisconteerd en hoge mortaliteit) tot £ 17,128 (= fl. 58.270,- (1999)) (gedisconteerd en lage mortaliteit). De resultaten worden ook uitgedrukt in kosten per gewonnen QALY. Deze variëren van £60 (= fl. 204,- (1999)) tot £ 1,146 (= fl. 3.899,- (1999)). Uit de sensitiviteitsanalyse komt naar voren dat de resultaten gevoelig zijn voor de kosten van het interferon, de discontovoet en de waardering van de kwaliteit van leven.

- *Garcia de Ancos JL, Roberts JA, Dusheiko GM. An economic evaluation of the costs of α -interferon treatment of chronic active hepatitis due to hepatitis B or C virus. Journal of Hepatology 1990; 11: S11-S18.*

Deze oude economische evaluatie beschrijft de kosteneffectiviteit van interferon-behandeling van patiënten met chronische hepatitis B of hepatitis C. De studie beschrijft de verschillende overgangskansen in het ziektemodel uitvoerig. De response rate van de interferonbehandeling is in dit model verondersteld op 32%. De follow up van de studie is (slechts) 5 of 10 jaar. Dit lijkt gezien de latentieperiode voor het krijgen van de langetermijengevolgen aan de korte kant. Ook de leeftijd van de onderzochte populatie blijft onduidelijk. In de kostenberekening blijkt dat kosten van de ziekenhuiszorg niet volledig zijn meegenomen. De kosten die wel worden meegenomen worden niet geëxpliciteerd. Wel worden de indirecte kosten meegenomen (maar niet expliciet beschreven). Ook worden de kosten niet gedisconteerd. Ook het referentiejaar van de kosten blijft onduidelijk. De sensitiviteitsanalyse is summier beschreven. De twee meest gevoelige assumpties zijn de kosten van het interferon en de response rate op de behandeling. Dit geldt zowel voor de behandeling van patiënten met chronische hepatitis B als patiënten met chronische hepatitis C.

De resultaten worden uitgedrukt in totale kosten. De effecten van de interferon-behandeling (in termen gewonnen levensjaren) wordt in deze studie uitgedrukt in monetaire eenheden. De studie is daarom eigenlijk een kosten-batenanalyse. De verloren levensjaren worden gewaardeerd op £ 200.000,- (= fl. 1.175.000,- (1999)) per gewonnen levensjaar. De gegevens om de kosten per gewonnen levensjaar te berekenen ontbreken echter. De totale kosten bedragen in het cohort met interferonbehandeling £ 5.443.000,- (= fl. 32.000.000,- (1999)) en in het cohort zonder interferon £ 6.315.000 (= fl. 37.150.00,- (1999)). Daarnaast overlijden in het cohort zonder behandeling 5 patiënten meer. De resultaten van deze kosten-batenanalyse laat zien dat de interferonbehandeling kosteneffectief is. Toch dienen deze resultaten met grote onzekerheid te worden aangenomen, vanwege de vele beperkingen van de studie zoals hierboven besproken.

- *Louis-Jacques O, Olson AD. Cost-Benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1997; 24: 25-32.*

Deze economische evaluatie beschrijft de kosteneffectiviteit van interferonbehandeling bij kinderen met chronische hepatitis B in vergelijking met adolescenten en volwassenen met chronische hepatitis B. De resultaten worden voor kinderen, adolescenten en volwassenen apart weergegeven. De studies gaat uit van drie hypothetische patiëntengroepen (kinderen,

adolescenten en volwassenen). De verschillende overgangskansen van het ziektemodel worden besproken. Alleen de follow up-duur van de studie is niet te achterhalen. Ook het gekozen perspectief is niet duidelijk. In de studie worden alleen de directe medische kosten meegenomen. Deze directe kosten bestaan uit de kosten van de interferon, de kosten van de specialistische zorg tijdens de behandeling en de kosten van de zorg in de daar op volgende jaren. De zogenaamde kostenprofielen verschillen per leeftijdscategorie, afhankelijk van de verschillen doseringschema's van de interferonbehandeling. De indirecte kosten worden buiten beschouwing gelaten. De kosten (en effecten) worden gedisconteerd met 5%. Het kostenniveau van de studie is niet te achterhalen. De resultaten worden uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar. De term cost-benefit analysis is dan ook niet op zijn plaats. De studie is een kosteneffectiviteitsanalyse.

In de sensitiviteitsanalyse bleken de resultaten het meest gevoelig voor de response rate voor de interferonbehandeling. Ook voor het variëren van de latentieperiode zijn de resultaten erg gevoelig. In de sensitiviteitsanalyse zijn de overige overgangskansen van het ziektemodel niet meegenomen. De interferonbehandeling bij kinderen blijkt in de verschillende scenario's (met en zonder levertransplantatie, verschillende response rates van de interferonbehandeling) kosteneffectief te zijn. In het meest ongunstige geval bedragen de kosten per gewonnen levensjaar US \$ 16.017,- (zonder levertransplantatie en een response rate van 6%). In het meest gunstige geval bedragen de kosten per gewonnen levensjaar -/- US \$ 425,- (met levertransplantatie en een response rate van 30%). De kosten per gewonnen levensjaar bedragen bij adolescenten en volwassen respectievelijk US \$ 33.525,- en US \$ 51.232,- in het ongunstige scenario en respectievelijk US \$ 510,- en US\$ 934,- in het gunstigste scenario. Interferonbehandeling bij kinderen met chronische hepatitis B lijkt op basis van deze economische evaluatie kosteneffectief. Bij adolescenten en volwassenen zijn de resultaten niet eenduidig afhankelijk van het scenario is de behandeling kosteneffectief of niet. Het gekozen percentage van 6% voor de response rate van interferonbehandeling lijkt aan de lage kant. Dit scenario moet dan ook als absolute ondergrens worden opgevat.

- *Michel BC, Post HA, Hattum JA van, Van Hout BA. Is behandeling met alfa-interferon bij hepatitis B in Nederland kosten-effectief. (Nog niet gepubliceerd).*

Deze kosteneffectiviteitsanalyse geeft een beschrijving van de kosteneffectiviteit van alfa-interferon bij chronische hepatitis B patiënten in Nederland. De studie is gebaseerd op het ziektemodel van Dusheiko en Roberts en aangepast aan de Nederlandse situatie.

De studie berekent de kosten en effecten met interferon gedurende een periode van 30 jaar na behandeling en vergelijkt deze met de kosten en effecten over dezelfde periode zonder behandeling met interferon. De hypothetische patiëntencohort bestaat uit mannen en vrouwen (ratio 2:1) die tussen de 25 en 35 jaar oud zijn. De volledige respons van de met interferon behandelde patiënten bedraagt 35%.

De kostenberekening bevat de kosten van de ziekenhuiszorg en therapie. Overige kosten binnen en buiten de gezondheidszorg zijn niet meegenomen in de berekeningen. Alle kosten en effecten zijn gedisconteerd met 5%. De resultaten worden zowel uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaar als kosten per gewonnen QALY. De kosten per gewonnen levensjaar (gedisconteerd) kunnen geschat worden tussen de fl. 28.000,- (lage variant progressie ontwikkeling levercirrose) en de fl. 117.000,- (hoge variant progressie levercirrose), indien geen rekening wordt gehouden met de mogelijkheid van een levertransplantatie. Indien deze mogelijkheid wel wordt opgenomen is de kosteneffectiviteit iets gunstiger: tussen de fl. 12.000,- (lage variant) en de fl. 110.000,-

(hoge variant). Wanneer ook de kwaliteit van leven in de berekeningen wordt meegenomen wordt de kosteneffectiviteitsratio's nog veel gunstiger: tussen de fl. 4.000,- (lage variant) en de fl. 8.000,- (hoge variant) per gewonnen QALY in het scenario zonder levertransplantatie en tussen de fl. 2.000,- (lage variant) en de fl. 6.000,- (hoge variant) in het scenario met levertransplantatie. Het kostenniveau jaartal kon niet worden achterhaald (waarschijnlijk 1998). Een uitgebreide sensitiviteitsanalyse is gedaan om de onzekerheidsmarges om de gevonden puntschattingen te onderzoeken middels een multivariate gevoeligheidsanalyse. Na deze sensitiviteitsanalyse bleven de resultaten staan. De kosten per gewonnen levensjaar bedroegen +/- fl. 70.000,- en de fl. 300.000,- met een mediane waarde tussen de fl. 35.000,- en de fl. 50.000,-. De kosten per gewonnen per QALY bedroegen tussen de +/- fl. 7.000,- en de fl. 45.000,- met een mediane waarde tussen de fl. 4.000,- en de fl. 7.000,-. Het onderzoek werd gefinancierd door Shering Plough, doch onder volledige verantwoordelijkheid van het instituut voor Medical Technology Assessment (iMTA) geschreven.

- *Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of Interferon-alfa2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. Annals of Internal Medicine 1995; 122: 664-675.*

Deze kosteneffectiviteitsanalyse beschrijft aan de hand van een eigen model de kosteneffectiviteit van interferonbehandeling bij chronische hepatitis B patiënten ten opzichte van de standaard zorg. De aannames in het model worden uitvoerig besproken. Wong gaat in de studie uit van een absoluut verschil in respons op de interferonbehandeling van 36,5 % tussen het cohort met interferonbehandeling en het cohort zonder interferonbehandeling. De relaps in het eerste jaar in het cohort met interferonbehandeling bedraagt 7%, in de jaren daar op volgend bedraagt dit percentage 2,9%. De kwaliteit van leven is berekend via expert panels middels de standaard reference gamble en de time trade-off. Het gemiddelde van deze twee methode wordt gebruikt voor de berekeningen. In de berekeningen zijn alleen de directe medische kosten meegenomen. Deze kosten bestaan uit de kosten van het interferon zelf, de kosten van de consulten bij de specialist en kosten voor laboratoriumonderzoek. De kosten per item worden apart weergegeven. De indirecte kosten worden door Wong niet meegenomen in de berekeningen. De kosten (en effecten) worden gedisconteerd met 5%. De resultaten worden weergegeven voor een 35-jarige man met chronische hepatitis B, die HBsAg positief is. De resultaten laten zien dat interferon in vergelijking met de standaard zorg zowel de levensverwachting als de kwaliteit van leven verhoogt en daarnaast kosten bespaard. De resultaten worden niet als kosten per gewonnen levensjaar uitgedrukt, maar kunnen eventueel wel berekend worden. Ook is in deze studie een uitgebreide sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. Indien alle parameterwaarden in het voordeel van de standaard zorg werden verondersteld, bleken de kosten per gewonnen levensjaar niet boven de \$US 12.000,- (= fl. 27.558) uit te komen.

Bijlage III Lijst van niet-geselecteerde studies

Albertoni F, Ciccone V, Di Ventura R, Malanga I, Signore A, Soscia F. Interferon therapy in chronic hepatitis: Optimization of the cost-benefit ratio. *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie* 1994; 46 (6-7): 569-570.

Ascione A, De Luca M. The cost-benefit of interferon therapy in chronic viral liver diseases. *Costo-beneficio delle terapie con interferone nelle malattie epatiche croniche virali. Minerva-Gastroenterol-Dietol.* 1995; 41(1): 123-5.

Blum AL. How much does drug therapy cost? COMBIEN COUTE UNE ACQUISITION THERAPEUTIQUE? *Med Hyg* 1997; 55 (2148): 155-158.

Bottcher-Buhler E. Chronic virus hepatitis: Who makes a profit from alpha-interferon? *CHRONISCHE VIRUSHEPATITIS: WER PROFITIERT VON INTERFERON ALPHA?* *Fortschr Med* 1995; 113 (10): 64.

Crowley SJ, Tognarini D, Desmond P. The cost-effectiveness of the introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in Australia. *Hepatology* 1999; 30 (4 PART 2): p181a.

Diculescu M, Pitigoi D, Oproiu A. Actual management of chronic viral hepatitis - Is it really too much? *Ann Fudendi Hosp.* 1998, 3/4 (167-173).

Diculescu M, Pitigoi D, Oproiu A. Management of chronic viral hepatitis - How much for the actual expectations? *Ann Fundeni Hosp* 1998; 3 (3): 121-126.

Dusheiko G. Lamivudine therapy for hepatitis B infection. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1999; 33 (230): 76-81.

Evans AA, London WT, Koretz RL, Wong JB, Pauker SG, Koff RS. Interferon for chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1996; 124(2): 276-277.

Farrell GC. Interferon treatment for chronic viral hepatitis in Australia: is it worth it? *Med-J-Aust.* 1992; 156(12): 873-6.

Forget Grillet A, Mancel Grosso V, Garnier PP, Bongrand MC, Timon David P. The use of alpha-interferons in liver diseases. Economic aspects and clinical study. *LES INTERFERONS ALPHA DANS LEURS INDICATIONS HEPATOLOGIQUES. ASPECTS ECONOMIQUES ET ETUDE CLINIQUE.* *J Pharm Clin* 1993; 12 (4): 324-26.

Golling M, Arnold JC, Rudek B, Theilmann L, Herfarth C, Otto G. Prevention of hepatitis B--analysis of cost-effectiveness after liver transplantation. *Langenbecks-Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1997; 114: 1048-50.

Haiderali AM, Villa K, Schrammel P. Cost-effectiveness of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in Canada. *Hepatology* 1999; 30 (4 PART 2): p347a.

Koff RS. Advances in the treatment of chronic viral hepatitis. *J Am Med Assoc* 1999; 282 (6): 511-512.

Koff RS, Seeff LB. Economic modeling of treatment in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: Promises and limitations. *Hepatology* 1995; 22 (6):1880-2.

Koretz RL, Ofman J. Interferoning with natural history: dollars and sense. *Gastroenterology*. 1996 Jan; 110(1): 313-5.

Lok AS. Does interferon therapy for chronic hepatitis B reduce the risks of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 1995 Oct; 22(4 Pt 1): 1336-8.

Lin X, Ding D, Zhang P. Cost-effectiveness analysis of treatment of chronic hepatitis B with interferon in Chinese city. *Chung-Hua-Kan-Tsang-Ping-Tsa-Chih*. 1999; 7(2): 84-7.

Miller DW, Chatterton ML. An economic evaluation of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B infection in China. *Hepatology* 1998; 28 (4 PART 2): 772a

Molloy PJ, Azzouz M, Van Thiel DH. Treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C with interferon alfa-2b. AD: Western Pennsylvania Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. *Am-Fam-Physician*. 1996; 54(5): 1598-605

Pasha TM, Douglas DD, Krom RA, Wiesner RH. Cost effectiveness of lamivudine and hepatitis B immunoglobulin after livertransplantation for hepatitis B. *Hepatology* 1999; 28 (4 PART 2): 348a.

Pauker SG, Koff R, Tine F, Wong JB. Interferon alfa-2B for chronic hepatitis B: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Hepatology* 1994; 21 (SUPPL. 1): s120.

Penny R. Interferons: Costly but effective. *Med J Aust* 1992; 156 (12): 821-22.

Piasek P. Pharmaceutical care of biotechnology: Distribution, pharmacoeconomics, product evaluation, and specialty practice considerations. *J Pharm Pract* 1998, 11 (1): 38-45.

Rosina F, Saracco G, Alaria P, Borgbesio E, Mattalia A, Bonino F, Rizzetto M, Verme G. Interferon treatment for chronic hepatitis: An economic appraisal and strategies for cost containment. *Journal of Hepatology* 1999; 23 (SUPPL. 1): 103.

Steven-Huy HB, Martin P, Ofman J, Holt C, Drazan K, Artinian L, Kunder G, Farmer D, Ghobrial RM, Busuttill RW. Combination HBIG and lamivudine is both highly efficacious and cost-effective in preventing recurrent hepatitis B in orthotopic liver transplant recipients compared to HBIG monotherapy. *Hepatology* 1999; 30 (4 PART 2): 242a.

Stuart Harris RC, Lauchlan R, Day R. The clinical application of the interferons: a review. NSW Therapeutic Assessment Group. *Med-J-Aust*. 1992; 156(12): 869-72.

Terrault NA, Wright TL. Therapy for chronic hepatitis B infection. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 394: 189-205.

Terrault N.A. Treatment of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Rev Med Virol* 1996; 6 (4): 215-228.

WHO. Lamivudine: Encouraging experience in chronic hepatitis B infection. *WHO Drug Inf* 1996; 10(1): 7-9.

Wiebe T, Fergusson P, Horne D, Shanahan M, Macdonald A, Heise L, Roos LL. Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: comparing alternative strategies. *Med Decis Making* 1997; 17(4): 472-82.

Wong JB. Interferon treatment for chronic hepatitis B or C infection: costs and effectiveness. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61(2): 238-42.

Wong JB, Koff R, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b for chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 1994; 106 (4 SUPPL.): 34a.

Wright TL. Chronic hepatitis B and C. What is the status of drug therapy? *Postgrad Med* 1992; 92 (4): 75-82.

Yao GB, Wang BE.. Economic analysis of recombinant interferon alpha2b in the treatment of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30 (4 PART 2): 644a.

Younossi ZM. Economic and quality-of-life measures in the study of viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev.* 1999; 5/2: 101-111.

Zacks SL, Fried MW. Cost comparison of interferon and lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30 (4 PART 2): 483a.

Interferon alfa-2b prolongs life, saves money in chronic hepatitis B. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52 (16): 1740.

Interferon therapy cost effective for hepatitis B. *Formulary* 1995, 30 (7): 370-73.

Lamivudine is an expensive drug. DE LAMIVUDINE WORDT DUUR BETAALD. *Geneesmiddelenbulletin* 2000; 34(7): 89.

Bijlage IV Inflatiecorrectie en koopkrachtpariteiten

Hieronder worden de tabellen weergegeven die zijn gebruikt bij het omrekenen van de gebruikte kosten van antivirale middelen en de verschillende ratio's van de geselecteerde studies naar Nederlandse guldens in 1999, gecorrigeerd voor inflatie. Tabel 1 en 2 zijn afkomstig van de OECD Health data 2000 (OECD, 2000). Met behulp van tabel 1 en tabel 2 wordt in tabel 3 en tabel 4 de kosten van antivirale middelen omgerekend en de ratio's van de verschillende studies omgerekend naar Nederlandse guldens (1999).

Tabel 1: GDP^a prijsindex 1995=100

	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Germany	72,3	74	75,7	78,6	80	81,3	82,9	85,3	89,3	92,9	95,5	97,7	100	100,8	101,3	102,1	102,2
Australia	61,1	64,7	67,8	72,5	77,5	84,7	90,7	95,3	97,4	98,3	99,4	98,1	100	102,2	102,6	102,7	103,7
Netherlands	84,3	85,9	87,9	87,7	86,7	88	89,6	91,5	93,9	95,3	96,7	99	100	100,9	103,2	104,7	105,4
U.K.	59,5	63,4	67,0	70,6	70,5	74,3	80,1	86,4	90,4	93,7	96,1	97,5	100	103,4	106	109,6	112,2
USA	71,4	73,6	75,7	77,3	79,7	82,3	85,4	88,7	91,3	93,5	95,8	97,7	100	102	104,1	105,3	106,8

Copyright OECD HEALTH DATA 2000

^a GDP = Gross Domestic Product

Tabel 2: GDP^a PPP^b, \$-NCU^c per US\$, PPP

	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Germany	2,33	2,27	2,23	2,24	2,2	2,15	2,11	2,09	2,09	2,07	2,1	2,07	2,02	2,03	2,01	2,01	2
Australia	1,13	1,15	1,18	1,23	1,28	1,34	1,38	1,39	1,37	1,37	1,35	1,34	1,29	1,3	1,32	1,32	1,31
Netherlands	2,61	2,53	2,49	2,43	2,34	2,28	2,21	2,17	2,18	2,14	2,13	2,12	2,03	2,04	2,03	2,05	2,06
U.K.	0,54	0,54	0,55	0,55	0,56	0,58	0,59	0,6	0,64	0,62	0,64	0,65	0,65	0,64	0,65	0,66	0,66
USA	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Copyright OECD HEALTH DATA 2000

^a GDP = Gross Domestic Product

^b PPP = Purchasing Power Parity (koopkrachtpariteiten)

^c NCU = National Currency Units

Tabel 3: Omrekening van de kosten van antivirale middelen naar Nederlandse guldens (1999) per studie

	Land	Kosten	Basisjaar	Omrekening GDP ^a per land in eigen munteenheid (1999)	Omrekening van munteenheid via US\$ naar NLG ^b (1999)
Banz	Germany	DM 2.250,-	1993	DM 2.408,-	fl. 2.480,-
Crowley	Australia	A\$ 1.376,-	1998	A\$ 1.389,-	fl. 2.185,-
		A\$ 3.729,-	1998	A\$ 3.765,-	fl. 5.921,-
Dusheiko	U.K.	£ 2.880,-	1993	£ 3.139,-	fl. 9.798,-
Garcia de Ancos	U.K.	£ 2.582,-	1983	£ 4.866,-	fl.15.187,-
Louis-Jacques	USA	US\$ 2.460,- (kind); US\$ 4.800,- (volwassenen)	Onbekend	-	Niet mogelijk
Michel	Nederland	Onbekend	Onbekend	-	Niet mogelijk
Wong	USA	\$ 4.595,-	1993	\$ 5.123,-	fl. 10.553,-

^a GDP = Gross Domestic Product

^b NLG = Nederlandse gulden.

Tabel 4: Omrekening van de ratio's naar Nederlandse guldens (1999) per studie

	KER/ KUR/ KBR ^a	Basisjaar	Omrekening naar NLG ^b (1999)
Banz	DM 10.400,- per gewonnen levensjaar	1993	fl. 11.464,-
Crowley	A\$ 720,- tov interferon	1998	fl. 1.143,-
	A\$ 1.195,- tov geen behandeling	1998	fl. 1.897,-
Dusheiko	£ 439,- (ongedisconteerd) per gewonnen levensjaar	1993	fl. 1.493,-
	£ 17.128,- per gewonnen levensjaar	1993	fl. 58.270,-
Garcia de Ancos	£ 768.175,- voor cohort van 100 patiënten	1983	fl. 4.518.327,-
Louis-Jacques	US\$ 510,- per gewonnen levensjaar (kinderen)	Onbekend	-
	US\$ 934,- per gewonnen levensjaar (volwassenen)		
Michel	Kppl ^c tussen fl. 28.000,- en fl. 117.000,-	Onbekend	-
Wong	-/- (minus) US\$ 2.129,- per gewonnen levensjaar	1993	-/- (minus) fl. 4.889,-

^a KER = Kosten-effectiviteitsratio; KUR = Kosten-utiliteitsratio; KBR = Kosten-batenratio.

^b NLG = Nederlandse gulden.

^c Kppl = Kosten per gewonnen levensjaar