

Budget Impact Analyse – Bipolaire stoornissen

Inleiding

De Budget Impact Analyse (BIA; zie Sullivan ea 2014) heeft als doel om in kaart te brengen hoe het aanbieden van bepaalde zorg van invloed is op de benodigde zorgbudgets.

Deze bijlage omschrijft de afbakening, de gevolgde methode, de resultaten, de conclusies en de sterke punten en beperkingen van de studie.

Afbakening

Het uitvoeren van een BIA begint met een goed afgebakende uitgangsvraag die betrekking heeft op het aanbieden van zorg. Idealiter heeft deze uitgangsvraag betrekking op:

- een grote doelgroep (een groot aantal patiënten)
- een 'kostbare' doelgroep (hoge kosten per patiënt)
- een doelgroep waar we veel van weten (veel beschikbare evidentie)

Door deze criteria te hanteren wordt gewaarborgd dat de BIA inzicht creëert in een groep patiënten waar substantiële kosten mee gemoeid zijn.

In samenspraak met de werkgroep werd besloten de BIA te richten op de vraag:

Wat is de kosteneffectiviteit en budget impact van het aanbieden van individuele psychologische interventies, collaborative care en farmacotherapie in de onderhoudsfase bij mensen met een bipolaire stoornis?

Een toename in het aantal patiënten wat deze interventies ontvangt zal leiden tot verandering in het benodigde budget. In dit hoofdstuk wordt onderzocht wat de budgettaire impact van het vaker aanbieden van deze interventies zou zijn en wordt niet gekeken naar h oe dit vaker aanbieden van de interventies kan worden bereikt.

Methode

Het aanbieden van interventies gedurende de onderhoudsfase van de bipolaire stoornis gaat gepaard met uitvoeringskosten van deze interventies. Wanneer dit leidt tot een reductie in terugval naar acute manie of acute depressie worden er echter ook weer kosten bespaard. Om te onderzoeken hoe deze twee kostenontwikkelingen per saldo uitpakken, werden de volgende stappen doorlopen:

1. De beschikbare literatuur omtrent economische evaluaties van interventies gericht op mensen met een bipolaire stoornis werd in kaart gebracht.
2. De effectiviteit van individuele psychologische interventies, collaborative care en farmacotherapie in de onderhoudsfase werd in kaart gebracht.
3. De kosten van het aanbieden van deze interventies werden geschat op basis van expert opinion.
4. De kosten van de behandeling van acute manie en acute depressie werden geschat op basis van expert opinion.
5. Het aantal personen waaraan de interventies kunnen worden aangeboden werd geschat.
6. Al deze informatie werd gecombineerd in een gezondheidseconomische rekenmodel waarin de overall impact op het benodigde budget werd ingeschat van het aanbieden van de beschouwde interventies.
7. Middels sensitiviteitsanalyses werd onderzocht in welke mate de uitkomsten gevoelig zijn voor aannamen die in het model werden gemaakt.

Ad 1. De literatuur binnen PsycInfo, PubMed en de CRD databases werd in kaart gebracht waarbij geen restrictie werd toegepast op het jaartal van publicatie, maar alleen Nederlands- en Engelstalige

artikelen werden bekeken. Een artikel werd geïnccludeerd wanneer een volledige economische evaluatie werd uitgevoerd omtrent een interventie gericht op de behandeling of preventie van een bipolaire stoornis. De geselecteerde artikelen werden samengevat en beoordeeld op kwaliteit.

Ad 2. De effectiviteit van individuele psychologische interventies, collaborative care en farmacotherapie werd gebaseerd op recente meta-analyses. Deze meta-analyses werden aangedragen door leden van de werkgroep.

Ad 3. De kosten van het aanbieden van de interventies werden bepaald door op basis van expert opinion in te schatten welk additioneel zorggebruik er gepaard gaat met het aanbieden van elk van de drie beschouwde interventies. Het zorggebruik werd vervolgens gewaardeerd tegen de hiervoor bestemde economische kostprijzen (peiljaar 2014) zoals gerapporteerd in de kostenhandleiding (Zorginstituut Nederland, 2015a).

Ad 4. Ook de kosten in het kader van de behandeling van acute manie en acute depressie werden in kaart gebracht door op basis van expert opinion in te schatten welk additioneel zorggebruik hiermee gemoeid. Dit zorggebruik werd wederom gewaardeerd tegen de hiervoor bestemde economische kostprijzen (Zorginstituut Nederland, 2015a).

Ad 5. Het aantal personen waarop de interventies zouden kunnen worden toegepast, werd ingeschat op basis van Vektis-data en NEMESIS-data.

Ad 6. De input rondom de kosten en effecten van de interventies, de behandelkosten van een acute episode en de grootte van de populatie werden gecombineerd in een gezondheidseconomisch model, waarmee allereerst de gemiddelde impact op gezondheid en kosten in kaart werd gebracht. Hiertoe werd informatie toegevoegd over de relapse rate die verwacht mag worden in de standaardzorg.

Ad 7. Probabilistische sensitiviteitsanalyse bracht in kaart in welke mate de distributie in de inputparameters zich vertaalt in onzekerheid in de uitkomsten. Daarnaast werd deterministische sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om te onderzoeken of het maken van andere modelkeuzes leidt tot andere uitkomsten.

Resultaten

Literatuuronderzoek

In deze eerste stap is voor patiënten met een bipolaire stoornis in kaart gebracht wat de beschikbare evidentie is rondom de kosteneffectiviteit van interventies gericht op de behandeling of preventie van een bipolaire stoornis. Hiervoor is gezocht binnen de CRD databases, in PsycInfo en in PubMed.

Search

De CRD databases bevatten systematische reviews, economische evaluaties, health technology assessments en Cochrane reviews en protocollen. De CRD databases bestaan uit drie onderliggende databases: DARE, NHS EED en HTA. DARE, gericht op systematische reviews waarin effectiviteit (en geen kosten) wordt geëvalueerd, werd niet gebruikt voor deze search. NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) is primair gericht op economische evaluaties. De HTA-database is gericht op health technology assessments welke ook veel grijze literatuur bevat. Binnen de CRD databases werd een algemene strategie gehanteerd waarbij werd gezocht op de termen *Bipolar* en *Cost**. In PsycInfo en PubMed werd binnen de artikelen die werden geïncludeerd met betrekking tot effectiviteit een subset geselecteerd van artikelen waarin ook naar kosten werd gekeken.

De searches leidde na ontdubbeling tot 358 unieke titels. Binnen deze artikelen werd een recente review gevonden (Abdul Pari ea, 2014), waarin economische evaluaties tot en met maart 2012 werden geïncludeerd. De 20 geïncludeerde studies in Abdul Pari ea (2014) werden als uitgangspunt genomen, waarbij één studie werd geëxcludeerd omdat deze gericht was op bijwerkingen. Vanaf maart 2012 werden nog vijf additionele studies geïncludeerd. De belangrijkste reden voor exclusie van de overige studies was dat studies niet primair gericht waren op bipolaire stoornis, geen twee condities met elkaar vergeleken, of niet rapporteerden over zowel kosten als effecten. De in totaal 25 geïncludeerde studies betroffen:

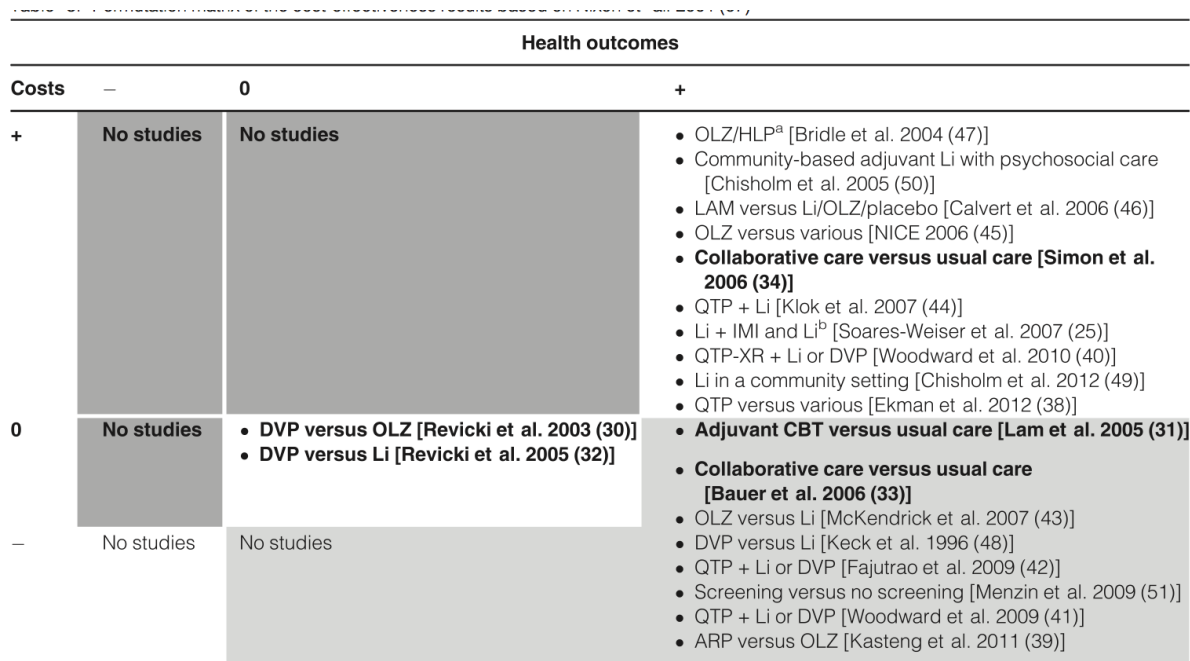
Tabel 1: geïncludeerde economische evaluaties, op volgorde van publicatiejaar

Auteur	Titel
Keck ea (1996)	A pharmaco-economic model of divalproex vs. lithium in the acute and prophylactic treatment of bipolar I disorder
Revicki ea (2003)	Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes
Bridle ea (2004)	A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder
Revicki ea (2005)	Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial
Lam ea (2005)	Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study
Bauer ea (2006)	Collaborative care for bipolar disorder: part II. Impact on clinical outcome, function, and costs
Chisholm ea (2005)	Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder
Calvert ea (2006)	The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder
NICE (2006)	Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care
Simon ea (2006)	Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder
Klok ea (2007)	Pharmacoeconomics of quetiapine for the management of acute mania in bipolar I disorder
McKendrick ea (2007)	Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom

Soares-Weiser ea (2007)	A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder
Fajutrao ea (2009)	Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis
Menzin ea (2009)	A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care
Woodward ea (2009)	Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder
Woodward ea (2010)	Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended- release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder
Cheema ea (2012)	Cost-effectiveness of ethyl-eicosapentaenoic acid in the treatment of bipolar disorder
Chisholm ea (2012)	Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study
Ekman ea (2012)	Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode
Caresano ea (2012)	Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of patients with bipolar I disorder with mixed episodes in an Italian context
Mohiuddin (2014)	A systematic and critical review of model-based economic evaluations of pharmacotherapeutics in patients with bipolar disorder
Sawyer ea (2014)	Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes
Rajagopalan ea (2015)	Cost-effectiveness of Lurasidone vs quetiapine extended-release (XR) in patients with bipolar depression

Beschrijving Abdul Pari ea (2014)

Abdul Pari ea (2014) voerden een systematische search uit waarbij 20 economische evaluaties werden geïdentificeerd. Deze studies werden uitgevoerd tussen 1994 en 2011 en bevatten vijf trial-based economische evaluaties (Revicki ea 2003, Revicki ea 2005, Lam ea 2005, Bauer ea 2006 en Simon ea 2006) en 15 model-based economische evaluaties (Keck ea 1996, Bridle ea 2004, Chisholm ea 2005, Calvert ea 2006, NICE economic model 2006, Klok ea 2007, McKendrick ea 2007, Soares-Weiser ea 2007, Fajutrao ea 2009, Menzin ea 2009, Woodward ea 2009, Woodward ea 2010, Kasteng ea 2011, Chisholm ea 2012, Ekman ea 2012). De studies worden hieronder kort beschreven. Figuur 1 toont een samenvattende figuur die rechtstreeks werd overgenomen uit Abdul Pari ea (2014).



Studies in **bold font** are trial-based and studies in regular font are model-based economic evaluations. ARP = aripiprazole; CBT = cognitive-based; DVP = sodium valproate; IMI = imipramine; HLP = haloperidol; LAM = lamotrigine; Li = lithium; OLZ = olanzapine; QTP = quetiapine; QTP-XR = quetiapine-extended release.

^aOLZ or HLP depending on willingness-to-pay threshold.

^bLi + IMI for depressive episodes and Li for manic episodes.

Key	Health outcomes	Costs	
+	Better	Higher	Reject intervention
0	Same	Same	Incremental analysis required
-	Poorer	Lower	Accept intervention

Figuur 1, overgenomen uit Abdul Pari ea (2014)

In de figuur wordt voor elke studie aangegeven of de onderzochte interventie leidde tot lagere, vergelijkbare of hogere kosten en effecten ten opzichte van de controleconditie. Over het algemeen bevinden de studies zich aan de rechterkant van de matrix, wat betekent dat de interventiecondities over het algemeen leiden tot betere gezondheid.

Een groot deel van de studies aan de rechterkant van de matrix bevindt zich in de onderste helft (rechtsonder), wat betekent dat niet alleen de gezondheidssuitkomsten beter zijn in de interventieconditie, maar dat dit ook nog eens wordt verkregen tegen vergelijkbare of lagere kosten. Dit betekent dat deze interventiecondities vanuit het perspectief van kosteneffectiviteit worden geprefereerd boven de controleconditie (want ze zijn geassocieerd met meer gezondheid voor vergelijkbare of lagere kosten).

Het andere deel van de studies aan de rechterkant van de matrix bevindt zich aan de bovenkant (rechtsboven), wat betekent dat de interventieconditie zowel meer gezondheid als ook meer kosten met zich meebrengt. In dit geval is het niet meteen duidelijk of de interventieconditie wordt geprefereerd boven de controleconditie. Het hangt nu af van de bereidheid om te betalen voor de extra gezondheid. Als de daadwerkelijke kosten van de gewonnen gezondheid lager zijn dan de bereidheid om te betalen voor deze gezondheid, dan kan de interventie worden gezien als kosteneffectief, en andersom. In Nederland is de bereidheid om te betalen gelijk aan €50.000 per QALY (Quality Adjusted Life Year) (Zorginstituut Nederland, 2015b) wanneer de ziektelast tussen de 0,41 en 0,70 ligt, zoals bij een acute fase van bipolaire stoornis het geval is (afgeleid van Salomon ea 2012). In de beschrijvingen van de geïnccludeerde studies die nu volgen wordt deze bereidheid om te betalen van €50.000 per QALY bij de kostenutiliteitstudies gebruikt om te bepalen of een interventie gemiddeld genomen als kosteneffectief kan worden beschouwd.

Trial-based economische evaluaties

Revicki ea (2003) voerden een multicenter RCT uit in de VS met een looptijd van 12 weken bij mensen met BD-I (18-65 jaar) die gehospitaliseerd waren voor acute manie (SADS-MRS>25), waarin olanzapine (10-20 mg per dag, n=25) werd vergeleken met sodium valproate (20 mg/kg/dag, n=27). Er werden geen significante verschillen gevonden in termen van effectiviteit (gemeten met de SADS-

MRS, HRSD en Q-LES-Q) en de totale medische kosten (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar niet bekend). In termen van kosteneffectiviteit lijken olanzapine en sodium valproate daarom vergelijkbaar.

Revicki ea (2005) voerden een pragmatische multicenter RCT uit in de VS met een looptijd van 12 maanden bij mensen met BD-I (18 jaar of ouder) die gehospitaliseerd waren voor acute manie of mixed episode, waarin lithium (1.800 mg per dag gedurende de acute fase en 900-1.200 mg per dag gedurende remissie, n=97) werd vergeleken met sodium valproate (15-20 mg/kg/dag, n=104). Er werden geen significante verschillen gevonden in termen van effectiviteit (gemeten als het aantal BD-vrije dagen en met de SF-36) en de totale medische kosten (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar 1997). In termen van kosteneffectiviteit lijken lithium en sodium valproate daarom vergelijkbaar.

Lam ea (2005) voerden een RCT uit in Engeland met een looptijd van 12-30 maanden bij mensen met BD-I (18-70 jaar) die minstens twee episodes in de laatste twee jaar of minstens drie episodes in de laatste vijf jaar hebben gehad, waarin CBT plus gangbare zorg (n=51) werd vergeleken met gangbare zorg (n=53). CBT plus gangbare zorg was significant effectiever (gemeten als het aantal BD-vrije dagen) terwijl totale kosten niet significant van elkaar verschilden (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 1999/2000). CBT plus gangbare zorg werd daarmee met grote kans kosteneffectief bevonden ten opzichte van gangbare zorg alleen.

Bauer ea (2006) voerden een multicenter RCT uit in de VS met een looptijd van drie jaar bij mensen met een diagnose *bipolar spectrum disorder* (18 jaar of ouder) die gehospitaliseerd waren, waarin collaborative care (geleverd door 0,5 fte nurse specialist en 0,25 fte psychiater, bestaande uit de componenten i) support providers, ii) structured group psycho-educational program en iii) facilitate feedback, n=166) werd vergeleken met gangbare zorg (n=164). Collaborative care was significant effectiever (gemeten als het aantal weken zonder manie of depressie en in termen van kwaliteit van leven) terwijl gemiddelde kosten niet significant van elkaar verschilden (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar 2004). Collaborative care werd daarom met grote kans kosteneffectiever bevonden ten opzichte van gangbare zorg.

Simon ea (2006) voerden een multicenter RCT uit in de VS met een looptijd van drie jaar bij mensen (18 jaar of ouder) die in de afgelopen 12 maanden een diagnose *bipolar spectrum disorder* kregen, waarin collaborative care (geleverd door drie nurse specialists, bestaande uit de componenten i) assessment and care planning, ii) structured monthly telephone calls, iii) facilitate feedback, iv) structured group psycho-educational program, v) support education and care coordination, n=212) werd vergeleken met gangbare zorg (dit was inclusief contacten in het kader van medicatiemanagement, psychotherapie (individueel of groep), maar geen individueel case management, n=229). Collaborative care was significant effectiever (in termen van de gemiddelde mania PSR score en het aantal weken vrij van *severe manic symptoms*) tegen gemiddeld hogere kosten van \$1.251 per persoon (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar onbekend). Collaborative care gaat dus gepaard met meer kosten en meer effecten ten opzichte van gangbare zorg.

Model-based economische evaluaties

Keck ea (1996) simuleerden 10.000 patiënten met BD-1 in de VS die gehospitaliseerd waren voor acute manie, waarbij Lithium werd vergeleken met Divalproex over een periode van een jaar. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op RCTs, een expert panel en het Mania Project van de universiteit van Cincinnati, terwijl kostparameters waren gebaseerd op administratieve data in combinatie met kostprijsgegevens. Divalproex was geassocieerd met een hogere effectiviteit in termen van *length of stay* in het ziekenhuis en *initial response*, en vergelijkbare effectiviteit in termen van *relapse*. De kosten van Divalproex waren lager dan de kosten van Lithium (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar 1994). Divalproex werd daarom met grote kans kosteneffectiever bevonden dan Lithium. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Bridle ea (2004) simuleerden patiënten met acute manie in de UK, waarbij lithium, haloperidol, olanzapine, sodium valproate en quetiapine werden vergeleken over een periode van drie weken. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op mixed treatment comparisons van RCTs, terwijl kostparameters waren gebaseerd op administratieve data in combinatie met

kostprijsgegevens (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2001/2002). Afhankelijk van de willingness to pay threshold voor de gekozen uitkomstmaat (minstens 50% verbetering op de baseline YMRS score) heeft ofwel haloperidol, ofwel olanzapine de grootste kans om de meest kosteneffectieve interventie te zijn.

Chisholm ea (2005) simuleerden patiënten in verschillende stadia van bipolaire stoornis in 13 WHO regio's. Lithium (1200 mg), lithium plus psychosociale zorg, sodium valproate of sodium valproate + psychosociale zorg werden vergeleken met lithium (900 mg), olanzapine (12,5 mg) of placebo over een lifetime periode. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op de Global Burden of Disease studie, literatuur en internationale Delphi consensus panels, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende bronnen, waaronder het WHO-CHOICE project (directe kosten, gerapporteerd in internationale Dollars, peiljaar 2000). Lithium + psychosociale zorg werd beschouwd als de meest kosteneffectieve optie, waarbij gezondheidswinst werd behaald tegen de laagste kosten.

Calvert ea (2006) simuleerden BD-I patiënten (18 jaar en ouder) in de *euthymic state* van bipolaire stoornis in de US. Lamotrigine (200 mg), Olanzapine (12,5 mg) en Lithium (900 mg) werden vergeleken met geen behandeling over een periode van 18 maanden. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op een meta-analyse, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende bronnen, waaronder een physician survey (directe kosten, gerapporteerd in USD, peiljaar 2004). Lamotrigine genereerde meer gezondheid (gemeten in aantal episodes, aantal euthymic dagen en QALYs) tegen acceptabele kosten, waardoor Lamotrigine kosteneffectief werd bevonden ten opzicht van Lithium, Olanzapine en geen behandeling. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

NICE (2006) simuleerden BD-I patiënten (18 jaar en ouder) in de *euthymic state* van bipolaire stoornis in de UK. Lithium (1.000 mg), Sodium Valproate (1.250 mg) en Olanzapine (10 mg) werden vergeleken met placebo over een periode van vijf jaar. De klinische parameters van het simulatiemodel waren onder andere gebaseerd op een meta-analyse, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende standaardbronnen (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2004-2005). Kijkend naar de additionele kosten per QALY, was Olanzapine met de grootste kans de meest kosteneffectieve optie.

Klok ea (2007) simuleerden BD-I patiënten die gehospitaliseerd waren tijdens een acute manie in Nederland. Quetiapine (600 mg), Lithium (800 mg), Sodium Valproate (1.000 mg), Quetiapine + Lithium (600 mg + 800 mg), Olanzapine + Lithium (15 mg + 800 mg) en Risperidone + Lithium (6 mg + 800 mg) werden vergeleken met Lithium (300-1.800 mg) over een periode van 100 dagen. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op gepoolde data van verschillende RCTs, terwijl kostparameters waren gebaseerd op Nederlandse richtlijnen en tarieven (directe kosten, gerapporteerd in Euro, peiljaar 2003). De interventiecondities met een combinatie van twee medicaties waren hierbij zowel effectiever als goedkoper dan de monotherapieën. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

McKendrick ea (2007) simuleerden BD-I patiënten (18 jaar en ouder) in de *euthymic state* van bipolaire stoornis in de UK. Olanzapine (5-20 mg) en Lithium (300 – 1.800 mg) werden vergeleken met geen behandeling over een periode van 12 maanden. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op RCTs en gepubliceerde literatuur, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende bronnen (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2003). Olanzapine lijkt de meest kosteneffectieve optie te zijn, met meer effecten tegen vergelijkbare of iets hogere kosten. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Soares-Weiser ea (2007) simuleerden BD-I patiënten na een acute episode in de UK. Lithium (800 mg), Sodium Valproate (1.250 mg), Olanzapine (10 mg), Carbamazepine (600 mg), Lamotrigine (200 mg), Imipramine (150 mg) en Lithium + Imipramine werden vergeleken met placebo + Lithium of Sodium Valproate over een periode van 60 jaar. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op *mixed treatment comparisons* van RCTs, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende standaardbronnen (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2004-2005). Kijkend naar de willingness-to-pay voor een additionele QALY, is Lithium met de grootste kans kosteneffectief na een acute manie, terwijl Lithium + Imipramine met de grootste kans kosteneffectief is na een acute depressie.

Fajutrao ea (2009) simuleerden BD-I patiënten (18 jaar en ouder) in de *euthymic state* van een bipolaire stoornis in de UK. Quetiapine (400-800 mg) + Lithium of Sodium Valproate (target 0,5 – 1,2 mEq/L of 50 – 125 µg/mL) werd vergeleken met placebo + Lithium of Sodium Valproate over een periode van 24 maanden. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op meta-analyses, expert opinion en gepubliceerde literatuur, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende standaardbronnen (directe kosten, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2007). Kijkend naar de willingness-to-pay voor een additionele QALY, is Quetiapine + Lithium of Sodium Valproate naar verwachting kosteneffectief ten opzichte van Placebo + Lithium of Sodium Valproate. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Menzin ea (2009) simuleerden BD-I patiënten (18 jaar en ouder) met een eerste episode van Major Depressive Disorder in primary care in de US. Screening werd vergeleken met geen screening over een periode van vijf jaar. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op gepubliceerde literatuur en expert opinion, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende standaardbronnen (directe kosten, gerapporteerd in US\$, peiljaar 2006). Screening ging gepaard met meer correct gestelde diagnoses van bipolaire stoornis en ging gepaard met gemiddeld lagere kosten dan in geval van geen screening. Screening in primary care werd daarom beschouwd als kosteneffectief ten opzichte van geen screening. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Woodward ea (2009) simuleerden gestabiliseerde BD-I patiënten (18 jaar en ouder) in de *euthymic state* in de US. Quetiapine + Lithium of Sodium Valproate (400-800 mg + 0,5-1,2 mEq/L of 50-125 µg/mL) werd vergeleken met placebo + Lithium of Sodium Valproate, geen onderhoudsbehandeling, Lithium, Lamotrigine (200 mg), Olanzapine (12,5 mg) of Aripiprazole (30 mg) over een periode van 24 maanden. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op RCTs, expert opinion en gepubliceerde literatuur, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende standaardbronnen (directe kosten, gerapporteerd in USD, peiljaar 2007). Quetiapine + Lithium of Sodium Valproate genereerde iets meer QALYs tegen vergelijkbare kosten en werd daarmee naar verwachting kosteneffectief bevonden. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Woodward ea (2010) simuleerden BD-I patiënten (gemiddeld 40 jaar) in de *euthymic state* in de US. Quetiapine + Lithium of Sodium Valproate (600 mg + 1.100mg or 1.220 mg) werd vergeleken met placebo + Lithium of Sodium Valproate, Lamotrigine, Lithium, geen onderhoudsbehandeling, Olanzapine en Aripiprazole over een periode van 24 maanden. De klinische parameters van het simulatiemodel waren gebaseerd op RCTs, expert opinion en gepubliceerde literatuur, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende bronnen (directe kosten en productiviteitsverlies, gerapporteerd in US\$, peiljaar 2009). Lithium werd naar verwachting de meest kosteneffectieve interventie bevonden. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Chisholm ea (2012) simuleerden een standaardpopulatie van één miljoen personen in twee WHO-subregios (Sub-saharan Africa en South East Asia). Lithium (1.200 mg), Lithium + psychosociale zorg, Sodium Valproate en Sodium Valproate + psychosociale zorg werden vergeleken met placebo over een lifetime periode. De klinische parameters werden gebaseerd op Global Burden of Disease studie, gepubliceerde literatuur en Delphi consensus panels, terwijl kostparameters waren gebaseerd op verschillende bronnen waaronder het WHO-CHOICE project (directe kosten, gerapporteerd in internationale dollars, peiljaar 2000). Lithium werd naar verwachting de meest kosteneffectieve behandeling bevonden.

Ekman ea (2012) simuleerden patiënten met een acute bipolaire depressie en patiënten in de onderhoudsfase na een acute bipolaire depressie in de UK. Quetiapine (300 mg/dag) werd vergeleken met olanzapine (15 mg/dag) over een periode van vijf jaar. Effecten werden uitgedrukt in QALYs. Kosten werden gebaseerd op de expertinschattingen zoals gemaakt in de NICE guideline, waarbij zorgkosten, interventiekosten, en kosten van bijwerkingen werden beschouwd (gerapporteerd in GBP, peiljaar 2011). In geval van de behandeling van acute depressie was quetiapine geassocieerd met een iets hogere effectiviteit (0,038 meer QALYs) tegen iets hogere kosten (£323). Dit betekent dat een additionele QALY wordt gegenereerd tegen £8.600. In geval van de behandeling van de onderhoudsfase na een acute depressie was quetiapine geassocieerd met een iets hogere effectiviteit (0,026 meer QALYs) tegen hogere kosten (£719). Dit betekent dat een additionele QALY wordt gegenereerd tegen £27.400. De auteurs concluderen dat de

uitkomsten suggereren dat quetiapine kosteneffectief is in zowel de acute fase als de onderhoudsfase. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Cheema ea (2013) simuleerden patiënten met een bipolaire depressie in de UK. Ethyl-eicosapentaenoic acid (1 g/day) en Ethyl-eicosapentaenoic acid (2 g/day) werden vergeleken met placebo over een periode van één en vijf jaar. De klinische parameters werden gebaseerd op een RCT en gepubliceerde literatuur, hetzelfde geldt voor de kostparameters (directe kosten plus informele zorg, gerapporteerd in GBP, peiljaar 2009/2009). Ethyl-eicosapentaenoic acid was geassocieerd met een grotere effectiviteit en lagere kosten dan placebo, en werd daarmee met grote kans kosteneffectief bevonden.

Sawyer ea (2014) simuleerden patiënten met BD-I met mixed episodes in de UK. Asenapine (ASE) werd vergeleken met Olanzapine (OLA) over een periode van vijf jaar. Effecten werden uitgedrukt in QALYs. Kosten werden gebaseerd op trial data, literatuur en de NICE guideline, waarbij zorgkosten, interventiekosten, en kosten van bijwerkingen werden beschouwd (gerapporteerd in GBP, peiljaar 2012). De ASE conditie had een iets hogere effectiviteit (0,0187 meer QALYs) tegen iets hogere kosten (£24). Dit betekent dat een additionele QALY wordt gegenereerd tegen £1.302. De gemiddelde kosten en effecten lagen echter zeer dicht bij elkaar, waardoor de uitkomsten ook op toeval gebaseerd zouden kunnen zijn. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Rajagopalan ea (2015) simuleerden patiënten met BD-I met acute depressie in de US. Lurasidone werd vergeleken met quetiapine extended-release (XR) over een periode van drie maanden. Effectiviteit werd gemeten als het percentage patiënten in remissie. Zorggebruik was gebaseerd op inschattingen van een expert panel, waarbij directe zorgkosten in kaart werden gebracht, gerapporteerd in USD, peiljaar 2011/2012.

Lurasidone was geassocieerd met iets hogere kosten dan Quetiapine XR (\$4982; 95% CI=\$3.965 - \$6.135 versus \$4.676; 95% CI=\$3.632 - \$5.835), maar ook met hogere effecten (52,0% remissie bij Lurasidone versus 43,2% remissie bij Quetiapine XR), waardoor de incrementiele kosten \$3.474 per remissie bedroegen. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Caresano ea (2014) simuleerden patiënten met BD-I met mixed episodes in Italië. Asenapine (ASE) werd vergeleken met Olanzapine (OLA) over een periode van vijf jaar. Effecten werden uitgedrukt in QALYs. Kosten werden gebaseerd op trial data, literatuur en de NICE guideline, waarbij zorgkosten, interventiekosten, en kosten van bijwerkingen werden beschouwd (gerapporteerd in Euro, peiljaar waarschijnlijk 2014). De ASE conditie had een iets hogere effectiviteit (0,0240 meer QALYs) tegen lagere kosten (€461). De auteurs concluderen dat het aanbieden van Asenapine daarom kostenbesparend kan zijn. De studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie.

Effectiviteit van de interventies

De effectiviteit van psychologische interventies en collaborative care werd gebaseerd op een recente meta-analyse van Oud ea (2016). Hierin waren individuele psychologische interventies geassocieerd met een reductie in terugval (relatief risico relapse = 0,74. 95% CI: 0,63 – 0,87 na 32-78 weken follow-up). Collaborative care was geassocieerd met een reductie in ziekenhuisopname (RR = 0,68. 95% CI: 0,49 – 0,94 na 52-130 weken). Hierbij werden alleen de uitkomstmaten geselecteerd uit Oud ea (2016) met minimaal *moderate quality* (op basis van GRADE). De effectiviteit van collaborative care, veelal gebaseerd op buitenlandse studies, wordt voor de Nederlandse situatie gezien als proxy gezien voor de effectiviteit van gangbare zorg

De effectiviteit van Lithium werd onderzocht door Severus ea (2014) en Miura ea (2014), die beiden een vergelijkbare reductie in relapse lieten zien (een relatief risico van respectievelijk RR=0,66 (95% CI: 0,53 – 0,82) voor *overall mood episodes*, RR=0,52 (95% CI: 0,38-0,71) voor *manic episodes* en RR=0,78 (95% CI: 0,59 – 1,03) voor *depressive episodes* in Severus ea (2014) en RR=0,62 (95% CI: 0,53-0,72) voor *any mood episode relapse*, RR=0,58 (95% CI: 0,45-0,76) voor *manic/mixed episode relapse* en RR=0,76 (95% CI: 0,61 – 0,93) voor *depressive episode relapse* in Miura ea (2014).

Aanbiedingskosten van de interventies

Aanbiedingskosten individuele psychologische interventie

Het aanbieden van individuele psychologische interventie gaat naar schatting gepaard met 12 sessies (range: 4 – 16 sessies), aangeboden door een psycholoog. Wanneer deze sessies in de specialistische GGZ worden aangeboden, waar de kosten €112 per sessie bedragen, bedragen de kosten €1.344 (range: €448 - €1.792).

Aanbiedingskosten collaborative care

Bij het aanbieden van collaborative care kan een verpleegkundige, psychiater, psycholoog, maatschappelijk werker en/of huisarts betrokken zijn. Het aanbieden van collaborative care gaat volgens expert opinion gepaard met gemiddeld zes (4 – 8) additionele sessies voor de patiënt (gemiddelde kosten $6 * €112$ per sessie = €672 per patiënt).

Aanbiedingskosten Lithium

Het aanbieden van lithium onderhoudsbehandeling gaat gepaard met de volgende extra zorg:

- lithium: 400- 1.600 mg per dag
- extra contacten met een hulpverlener: 2-4 per jaar, uitgevoerd door psychiater of verpleegkundig specialist; ($3 * €112 = €336$)
- testen bij aanvang: Hb, Ht, Leukocyten, differentiatie, trombocyten, Na, K, ALAT, ASAT, gammaGT, glucose, triglyceriden, cholesterol, ldl, hdl, uerum and kreatinine, TSH en calcium
- testen gedurende een jaar:
 - 2-4 lithium concentration tests
 - 2-4 creatinine & electrolytes
 - 1-2 thyroid function
 - 1-2 calcium levels
- 1-2 contacten verpleegkundig specialist

De totale kosten hiervan zijn naar verwachting €630,18 per patiënt per jaar¹.

Kosten van behandeling van acute manie en depressie

Omdat de interventies acute episodes voorkómen, moeten de kosten van de behandeling van deze episodes in kaart worden gebracht, om zo de cost-offset te kunnen bepalen van het aanbieden van de interventies.

Kosten behandeling acute depressie

Verondersteld wordt dat de duur van de intensievere behandeling als gevolg van acute depressie gelijk is aan 10-16 weken (gemiddeld 13 weken). Van de personen die voor acute depressie worden behandeld, krijgt naar schatting 10% geïntensieerde zorg. Van deze 10% wordt naar schatting 3% gehospitaliseerd, terwijl 7% intensieve ambulante hulp krijgt aangeboden. De 13 weken hospitalisatie voor deze 3% wordt in een sensitiviteitsanalyse verlaagd naar 6,5 week hospitalisatie, gecombineerd met 13 additionele ambulante contacten. De intensievere ambulante hulp wordt verondersteld gepaard te gaan met gemiddeld 30 ambulante sessies (range: 15 – 45). De 90% die laag-intensieve zorg krijgt aangeboden, krijgt naar schatting 7 additionele contacten. Daarnaast wordt er naar schatting 6 maanden medicatie toegevoegd voor een verwachte prijs van €32,93², waarbij de kosten worden gebaseerd op Quetiapine. Dit leidt tot gemiddelde behandelkosten van €1.798 per acute depressie.

Kosten behandeling acute manie

Verondersteld wordt dat de duur van de intensievere behandeling als gevolg van acute manie gelijk is aan gemiddeld 8 weken (4 – 12 weken). Van de personen die voor acute manie worden behandeld, wordt ±70% gehospitaliseerd (obv expertschatting, range 50% - 90%). Voor de overige personen

¹ €336 voor de contacten met de hulpverleners; €123 voor de medicatie; €74 voor de laboratoriumtesten en €98 voor de contacten met de verpleegkundig specialist

² twee uitgiftes a €6 per stuk. Dagelijkse kosten voor ofwel 300 mg Quetiapine (in 50% van de gevallen ofwel 600 mg Quetiapine (in 50% van de gevallen) bedragen respectievelijk €0,08 en €0,15. De verwachte kosten voor een half jaar zijn dan $2 * 6 + (0,08 + 0,15) / 2 * 182$ dagen = €32,93

wordt uitgegaan van 2 additionele ambulante contacten per week gedurende 4-8 weken. Daarnaast bedragen de kosten voor medicatie naar schatting €12,78³. Dit leidt tot gemiddelde behandelkosten van €12.254 per acute manie.

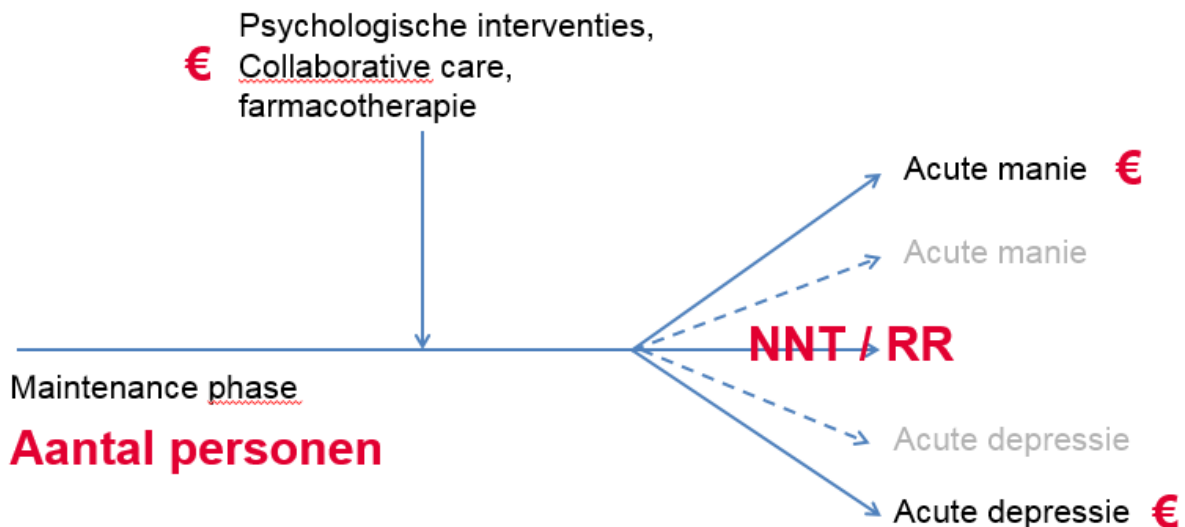
Grootte van de populatie

De grootte van de populatie waarop de interventies kunnen worden toegepast werd geschat op basis van Vektis-data en NEMESIS-data. Vektis-data laten zien dat in 2013 in totaal 15.448 patiënten met een bipolaire stoornis GGZ-zorg ontvingen (Vektis-data).

Op basis van NEMESIS werd ingeschat dat de prevalentie van bipolaire stoornis in Nederland gelijk is aan 91.100 personen, waarvan 43,3% vanwege psychische problemen zorg ontving in de GGZ (de Graaf ea, 2010), wat neerkomt op grofweg 39.500 patiënten. De Budget Impact Analyse gaat uit van de schatting van ±39.500 patiënten op basis van NEMESIS.

Synthese gezondheidseconomisch model

Alle input zoals hiervoor beschreven werd samengebracht in een gezondheids-economisch model, volgens het conceptuele model zoals weergegeven in **figuur 2**.



Figuur 2: conceptueel model kosteneffectiviteit behandelingen in de onderhoudsfase

De figuur laat zien dat het rekenmodel personen in de onderhoudsfase beschouwt. Vervolgens bestaat de kans op een terugval in een acute episode. Wanneer echter interventies in de onderhoudsfase worden aangeboden, waar kosten mee gemoeid zijn, neemt het risico op terugval af, wat vervolgens weer leidt tot een afname in de kosten die benodigd zijn voor de behandeling van acute episodes.

Relapse rates

De laatste benodigde input betreft informatie omtrent de relapse rate in een gegeven jaar bij patiënten in de onderhoudsfase van een bipolaire stoornis.

Vazquez ea (2015) onderzochten de recurrence rates bij personen met een bipolaire stoornis, waarin een vergelijking werd gemaakt tussen *prospective, naturalistic* studies en *randomized controlled trials*. De *prospective, naturalistic* studies hadden een gemiddelde follow-up van 2,06 jaar, waarin gemiddeld 55,2% (95% CI: 50%-61%) van de patiënten een recurrence kende. Uitgaande van een exponentieel verloop komt dit neer op een jaarlijkse recurrence rate van 32,28% (95% CI: 28,57%

³ uitgaande van 3-4 maanden met 1 of 2 uitgiftes a €6 per stuk. Meerdere medicaties zijn mogelijk, maar uitgegaan werd van 10mg Olanzapine om vanwege lage kosten (€0,54 per 15 dagen), waardoor dit een conservatieve schatting van de kosten oplevert: $50\% \cdot (6 + €0,54 \cdot 6) + 50\% \cdot (2 \cdot 6 + €0,54 \cdot 8) = €12,78$

- 36,69%)⁴. In geval van de *randomized controlled trials* lag de recurrence rate volgens verwachting lager. Kijkend naar de interventiecondities waarin medicatie werd aangeboden, was de recurrence rate 34,1% (95% CI: 28% - 40%) over een periode van gemiddeld 1,9 jaar, wat neerkomt op een jaarlijkse recurrence rate van 19,71% (95% CI: 15,88% - 23,57%). Kijkend naar de gehele beschouwde populatie in de RCTs (medicatie plus placebo), was de recurrence rate 39,3% (95% CI: 32% - 46%) over een periode van gemiddeld 1,9 jaar, wat neerkomt op een jaarlijkse recurrence rate van 23,11% (95% CI: 18,37% - 27,70%).

In het referentiescenario van het rekenmodel wordt conservatief uitgegaan van de jaarlijkse recurrence rate geassocieerd met de interventiecondities binnen de RCTs (19,71% (95% CI: 15,88% - 23,57%) per jaar). In een sensitiviteitsanalyse wordt daarnaast gerekend met de recurrence rate van de medicatie plus placebo populatie (23,11% (95% CI: 18,37% - 27,70%)).

Vervolgens wordt op basis van Judd ea (2008) aangenomen dat 34,1% van de patiënten die een terugval heeft een acute manie ontwikkelt, en dat de overige 65,9% een acute depressie ontwikkelen.

Kosten en effecten per patiënt

Op basis van deze informatie kan voor elk van de interventies op patiëntniveau worden berekend wat volgens de puntschattingen de kosten, de kostbesparingen als gevolg van de kleinere kans op relapse, en de effecten zijn.

Individuele psychotherapie:

De uitvoeringskosten van deze interventie zijn volgens protocol €1.344 per patiënt. Als gevolg van de individuele psychotherapie daalt de relapse rate als gevolg van het relatieve risico van 0,74 met 5,12% (van 19,71% tot 14,59%). De verwachte kosten als gevolg van de behandeling na terugval nemen daarom naar ook af, naar verwachting met €274,87 ((1-0,74) * 19,71% terugval * €5.364⁵). De netto kostenverandering is daarmee naar verwachting €1.344 - €274,87 = €1.069,13 per patiënt.

Qua effecten werd de geschatte verbetering in depressieve symptomen als proxy genomen voor de verbetering in kwaliteit van leven die verwacht kan worden, enerzijds gedurende de interventie en anderzijds als gevolg van een verlaagde kans op terugval. Individuele psychotherapie gaat gepaard met een daling in depressieve symptomen met een effect size van $d=0,22$ (0,23 post interventie (6-26 weken) en 0,21 na een follow-up van 26-52 weken). De bijbehorende verbetering in termen van kwaliteit van leven is, gebruikmakend van de conversiefactor van Sanderson ea (2004), gelijk aan $0,22 * 0,156^6 = 0,034$ quality-adjusted life year.

De geschatte kosten per QALY zijn in dit geval naar verwachting ±€31.000 per QALY. Dit ligt onder de grens van €50.000 die gehanteerd dient te worden volgens het Zorginstituut Nederland (2015b) in het geval de ziektelast tussen 0,4 en 0,7 ligt, wat bij een bipolaire stoornis het geval is (Salomon ea 2012).

Collaborative care:

De uitvoeringskosten van collaborative care zijn door de experts ingeschat op gemiddeld €672 per patiënt. Als gevolg van de collaborative care daalt de kans op hospitalisatie met 32%. Gebruikmakend van de eerdere expertschattingen wordt verwacht dat hierdoor de verwachte hospitalisatiekosten afnemen met €289 van €903 per persoon⁷ naar €614 per persoon. De netto kostenverandering is daarmee naar verwachting €672 - €289 = €383 per patiënt.

Collaborative care gaat gepaard met een daling in depressieve symptomen met een effect size van $d=0,60$ (0,64 post interventie (6-26 weken) en 0,56 na een follow-up van 52 weken). De bijbehorende verbetering in termen van kwaliteit van leven is, gebruikmakend van de conversiefactor van Sanderson ea (2004), gelijk aan $0,59 * 0,156^8 = 0,093$ quality-adjusted life year.

⁴ De recurrence rate is onder de gebruikelijke veronderstelling van een exponentieel verloop gelijk aan $1 - (100\% - 55,2\%)^{1/2,06} = 32,28\%$

⁵ $34,1\% * €12.254$ (kosten manie) + $65,9\% * €1.798$ (kosten depressie) = €5.364

⁶ uitgaande van de gemiddelde conversiefactor van 0,172 op basis van de rating scale en 0,139 op basis van time tradeoff, zoals gerapporteerd in Sanderson ea (2004)

⁷ $19,71\% * (34,1\% * 70\% \text{ hospitalisatie} * 8 \text{ weken} * 7 \text{ dagen} + 65,9\% * 10\% * 30\% \text{ hospitalisatie} * 13 \text{ weken} * 7 \text{ dagen}) * €302$ (kosten per opnamedag) = €853

⁸ uitgaande van de gemiddelde conversiefactor van 0,172 op basis van de rating scale en 0,139 op basis van time tradeoff, zoals gerapporteerd in Sanderson ea (2004)

De geschatte kosten per QALY zijn in dit geval naar verwachting $\pm\text{€}4.000$ per QALY. Dit ligt onder de grens van $\text{€}50.000$, en dus is de interventie naar verwachting kosteneffectief.

Medicatie:

De uitvoeringskosten van onderhoudsmedicatie werden geschat op $\text{€}630$ per patiënt. Als gevolg van de onderhoudsmedicatie dalen de verwachte kosten als gevolg van relapse met 36%, wat neerkomt op $19,71\% * 36\% * \text{€}5.364 / 0,64 = \text{€}595$. De netto kostenverandering is daarmee naar verwachting $\text{€}630,18 - \text{€}594,67 = \text{€}35,51$ per patiënt.

Middels de daling in relapse gaat de onderhoudsbehandeling gepaard met een verwachte toename van 0,005 QALY per persoon. Op basis van Salomon ea (2012) kan geschat worden dat de utiliteit in de onderhoudsfase gelijk is aan 0,965, en dat deze in de acute fase gelijk is aan 0,569⁹. Uitgaande van een gemiddelde duur van een acute episode van 9 weken (8 weken bij manie en 10 weken bij depressie), is de gemiddelde utiliteit van een patiënt gelijk aan 0,951¹⁰. Wanneer de relapse rate wordt verlaagd als gevolg van de interventie, dan is de verwachte utiliteit over een periode van een jaar gelijk aan 0,956¹¹, wat neerkomt op een utiliteitswinst per persoon van $0,956 - 0,951 = 0,005$.

De geschatte kosten per QALY zijn in dit geval naar verwachting $\pm\text{€}7.000$ per QALY. Dit ligt onder de grens van $\text{€}50.000$, en dus is de interventie naar verwachting kosteneffectief.

Kosten op populatieniveau

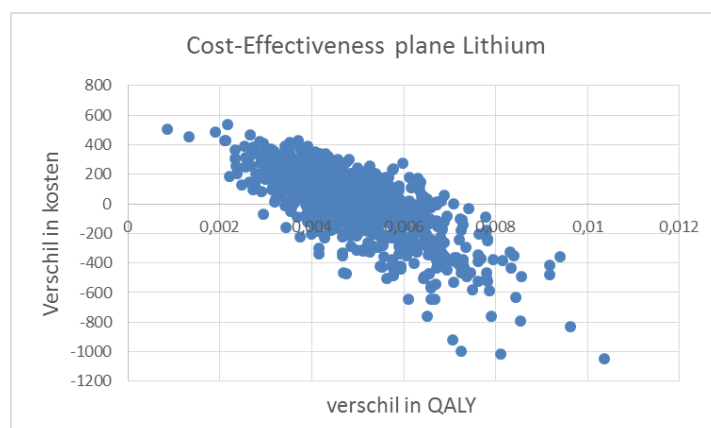
Wanneer de interventies aangeboden worden aan ± 2.000 patiënten (5% van het geschatte aantal personen met een bipolaire stoornis), dan gaat dit gepaard met de volgende veranderingen in budget:

- $\pm\text{€}2$ miljoen kosten per jaar in geval van individuele psychotherapie
- $\pm\text{€}750.000$ kosten per jaar in geval van collaborative care
- $\pm\text{€}70.000$ kosten per jaar in geval van onderhoudsmedicatie

Sensitiviteitsanalyses

Om onzekerheid in kaart te brengen werden twee typen onzekerheidsanalyses uitgevoerd: een probabilistische sensitiviteitsanalyse en deterministische sensitiviteitsanalyses.

Met de probabilistische sensitiviteitsanalyse wordt de kosteneffectiviteit van elk van de interventies niet één keer, maar 1.000 keer doorgerekend, daarbij telkens gebruik makend van andere willekeurige trekkingen uit de verdelingen van de parameters. Hiermee wordt expliciet de impact op de uitkomsten in kaart gebracht van de onzekerheid in de kostparameters, effectparameters en utiliteitsparameters. Dit leidt uiteindelijk tot een puntenwolk waarmee 1.000 maal de geschatte kosteneffectiviteit wordt weergegeven voor elk van de interventies.

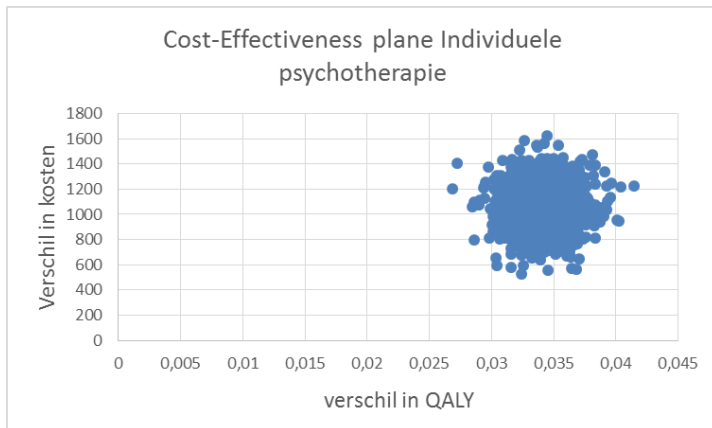


Simulatieresultaten omtrent verschil in QALYs en verschil in kosten in geval van onderhoudsbehandeling met Lithium

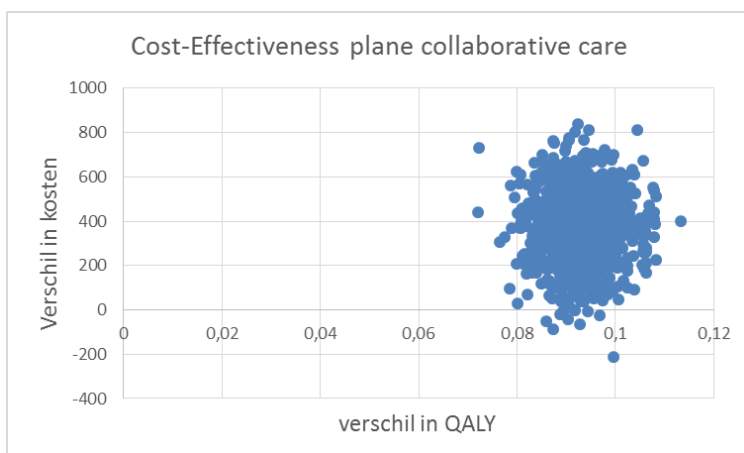
⁹ $34,1\% * 0,520$ (utiliteit manie) + $65,9\% * 0,594$ (utiliteit depressie) = 0,569

¹⁰ $19,71\% * (0,569 * 9/52 + 0,965 * 43/52) + (100\% - 19,71\%) * 0,965 = 0,951$

¹¹ $19,71\% * 0,64 * (0,569 * 9/52 + 0,965 * 43/52) + (100\% - 19,71\% * 0,64) * 0,965 = 0,956$

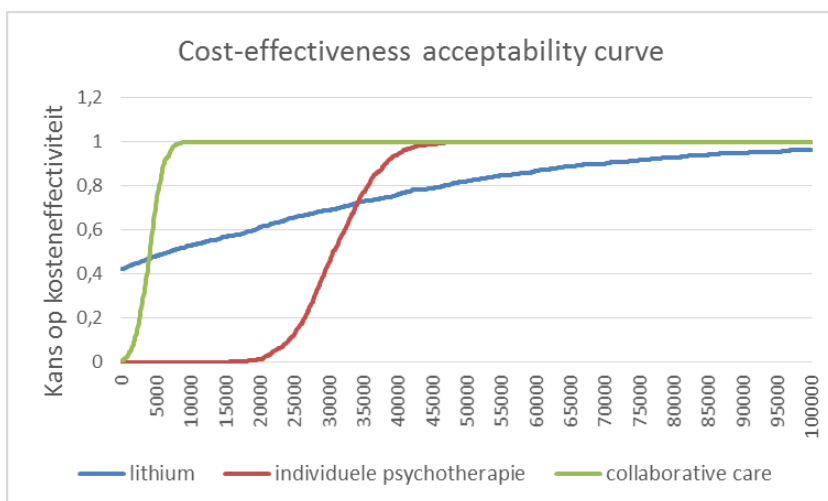


Simulatie resultaten omtrent verschil in QALYs en verschil in kosten in geval van individuele psychotherapie



Simulatie resultaten omtrent verschil in QALYs en verschil in kosten in geval van collaborative care

Bovenstaande figuren kunnen worden samengevat met behulp van een zogenaamde cost-effectiveness acceptability curve, waarmee in voor elke interventie in kaart wordt gebracht wat de geschatte kans is dat de interventie kosteneffectief is gegeven verschillende willingness-to-pay drempelwaarden (variërend tussen €0 per QALY en €100.000 per QALY).



Cost-effectiveness acceptability curve met op de X-as verschillende willingness-to-pay drempelwaarden voor een QALY-winst, en op de Y-as de kans dat elk van de interventies gegeven de drempelwaarde kosteneffectief is

Bij een drempelwaarde van €50.000 per QALY, zoals gebruikelijk is in geval een bipolaire stoornis, is de kans dat de interventies kosteneffectief zijn, gelijk aan:

- 82,1% in geval van lithium
- 100% in geval van individuele psychotherapie, en
- 100% in geval van collaborative care

Naast probabilistische sensitiviteitsanalyses werd ook in kaart gebracht of onzekerheid rondom structurele modelkeuzes mogelijk leiden tot onzekerheid in de uitkomsten. Hiertoe werd gerekend met andere terugvalkansen (23,11% (95% CI: 18,37% - 27,70%) in plaats van (19,71% (95% CI: 15,88% - 23,57%) per jaar). Daarnaast werd gerekend met een andere waardering van de drie in het model beschouwde stadia (manie, depressie, stabiel) in termen van utiliteit. In deze sensitiviteitsanalyse werd niet langer gebruik gemaakt van de schattingen op basis van Salomon ea (2012), maar werden enigszins afwijkende utiliteitswaarden gebruikt, zoals veelal in de literatuur rondom gezondheidsecconomische modellen bij bipolaire stoornissen werd toegepast (zie bijv Calvert ea 2006). Hiertoe werd niet langer gerekend met een gemiddelde utiliteitswaarde van 0,520, 0,594 en 0,965 voor respectievelijk manie, depressie en de stabiele periode, maar met een gemiddelde utiliteitswaarde van 0,7, 0,4 en 0,8 voor de respectievelijke stadia. Als laatste werd gerekend met een kortere hospitalisatieduur in geval van een acute depressie, waarbij niet langer werd uitgegaan van een gemiddelde duur van 13 weken, maar van een gemiddelde opnameduur van 6,5 week plus 13 ambulante contacten.

De sensitiviteitsanalyse waarin andere relapse rates worden gebruikt leidt slechts tot kleine wijzigingen in de uiteindelijke resultaten. Resultaten worden echter iets positiever, omdat een grotere kans op terugval betekent dat de baten van de interventies groter worden. Wanneer andere utiliteiten worden gebruikt of wanneer wordt gerekend met de kortere hospitalisatieduur plus ambulante contacten bij de behandeling van een acute depressie worden de uitkomsten iets minder positief (iets hogere kosten per QALY), maar blijven de kosten per QALY ruim onder grens van €50.000, waardoor de conclusies niet veranderen.

De sensitiviteitsanalyses laten daarmee zien dat de resultaten robuust zijn voor onzekerheid in de inputparameters en de modelkeuzes.

Conclusie & Discussie

De analyse laat zien dat elk van de beschouwde interventies, onderhoudsbehandeling met Lithium, individuele psychotherapie en collaborative care, met grote kans kosteneffectief zijn. De sensitiviteitsanalyses laten daarnaast zien dat deze resultaten standhouden wanneer de onzekerheid in de inputparameters en de modelkeuzes in ogenschouw wordt genomen.

Sterke punten

Het sterke punt van de exercitie is dat grote hoeveelheden evidentie werden gecombineerd om te komen tot een gezondheidseconomisch model waarmee de kosteneffectiviteit van verschillende onderhoudsbehandelingen kon worden geschat. Daarnaast werden de te maken keuzes in het model ondersteund met input van de experts in de werkgroep.

Beperkingen

De studie kent echter ook beperkingen. In de eerste plaats de onzekerheid die ontstaat door de noodzaak om aannamen te maken, juist omdat evidentie vanuit verschillende velden werd gecombineerd. Dit is een gangbare situatie in het geval van een gezondheidseconomische modellering, waar doorgaans evidentie omtrent epidemiologie, klinische effectiviteit en kosten wordt gecombineerd. Middels sensitiviteitsanalyses werd onderzocht of de onzekerheid die hierdoor ontstond zich uitte in onzekerheid omtrent de conclusies, wat in deze studie niet het geval was.

Om te komen tot een model voor Nederland werd veelal gebruik gemaakt van internationale evidentie. Ondanks dat dit een gebruikelijke aanpak is, is het belangrijk om te realiseren dat dit naar verwachting een onnauwkeurigheid in de uitkomsten introduceerde. Idealiter worden de uitkomsten, zoals hier met het model in kaart gebracht, gerepliceerd middels empirisch onderzoek in Nederland.

Referenties

Bauer MS, McBride L, Williford WO et al. (2006). Collaborative care for bipolar disorder: part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv* 57: 937–945

Bridle C, Palmer S, Bagnall AM et al. (2004). A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technol Assess* 8: iii–iv, 1–187

Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR (2006). The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *J Manag Care Pharm* 12: 322–330

Caresano C, Di SG, Fagiolini A, Maina G, Perugi G, Ripellino C et al. (2014). Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of patients with bipolar I disorder with mixed episodes in an Italian context. *Adv Ther* 31: 873-890

Cheema N, Frangou S, McCrone P (2013). Cost-effectiveness of ethyl-eicosapentaenoic acid in the treatment of bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 3: 73-81.

Chisholm D, Saxena S (2012). Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *BMJ* 344: e609

Chisholm D, van Ommeren M, Ayuso-Mateos J-L, Saxena S (2005). Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 187: 559–567

De Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer (2010). De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. *Nemesis-2: opzet en eerste resultaten*. Trimbos instituut, Utrecht

Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C et al. (2012). Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics* 30: 513–530.

Fajutrao L, Paulsson B, Liu S, Locklear J (2009). Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin Ther* 31: 1456–1468

Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, Lindgren P (2011). Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 124: 214–225.

Keck PE Jr, Nabulsi AA, Taylor JL et al. (1996). A pharmacoeconomic model of divalproex vs. lithium in the acute and prophylactic treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 57: 213–222

Klok RM, Al Hadithy AFY, Van Schayk NPJT et al. (2007). Pharmacoeconomics of quetiapine for the management of acute mania in bipolar I disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 7: 459–467

Lam DH, McCrone P, Wright K, Kerr N (2005). Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *Br J Psychiatry* 186: 500–506

McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C (2007). Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *J Psychopharmacol* 21: 588–596

Menzin J, Sussman M, Tafesse E, Duczakowski C, Neumann P, Friedman M (2009). A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care. *J Clin Psychiatry* 70: 1230–1236

Mohiuddin S (2014). A systematic and critical review of model-based economic evaluations of pharmacotherapeutics in patients with bipolar disorder. *Appl Econ Health Policy* 12: 359-372

National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. Leicester: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.

Rajagopalan K, Meyer K, O'Day K, Denno M, Loebel A (2015). Cost-effectiveness of Lurasidone vs quetiapine extended-release (XR) in patients with bipolar depression. *Journal of Medical Economics* 18(10): 821-827

Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW et al. (2003). Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiatry* 64: 288–294

Revicki DA, Hirschfeld RMA, Ahearn EP et al. (2005). Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord* 86: 183–193

Salomon JA et al (2012). Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2129-2143

Sanderson K, Andrews G, Corry J, Lapsley H (2004). Using the effect size to model change in preference values from descriptive health status. *Qual Life Res* 13(7): 1255-1264.

Sawyer L, Azorin JM, Chang S, Rinciog C, Guiraud-Diawara A, Marre C et al. (2014). Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes. *J Med Econ* 17: 508-519

Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, Unutzer J, Operskalski B (2006). Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63: 500–508

Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S et al. (2007). A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess* 11: iii–iv, ix–206

Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM (2014). Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* 17(1): 5-14

Vazquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ (2015). Recurrence rates in bipolar disorder: systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology* 25, 1501-1512

Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A (2010). Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics* 28: 751–764

Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Kim J, Lazarus A (2009). Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *J Med Econ* 12: 259–268

Zorginstituut Nederland (2015). Kosteneffectiviteit in de praktijk. Zorginstituut Nederland Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Zorginstituut Nederlands, 2015a

Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2015b