

P R E V E N T I E : W I E W O R D T E R B E T E R O F R I J K E R V A N ?

Economische evaluaties in de gezondheidszorg

L. ANNEMANS

Zijn de kosten van preventieprogramma's in verhouding tot de effecten op de gezondheid? Wordt het geld van nieuwe interventies voor een ziektebeeld, efficiënt gebruikt? En is een behandeling met bewezen werkzaamheid ook werkelijk effectief? Over deze en andere vragen buigen gezondheidseconomen zich. Het instrument waarmee zij hierop een antwoord willen vinden, is de 'gezondheidseconomische evaluatie'. Dit artikel belicht de principes ervan en besteedt vooral aandacht aan de gezondheidseconomische evaluatie van preventie. (ML)

De economische wetenschap dankt haar bestaan aan de schaarsheid van middelen. Inderdaad, de behoeften van de mens zijn per definitie oneindig. Maar de middelen om aan die behoeften te voldoen, zijn beperkt¹. Voor gezondheidseconomen geldt uiteraard hetzelfde. Zonder budgetbeperking in de gezondheidszorg kunnen alle nieuwe en bestaande preventieve en curatieve therapieën naar believen worden toegepast, zelfs als hun additioneel effect op de gezondheid zeer klein is.

Uiteraard is dit niet het geval, want de budgetten zijn beperkt. Zelfs al groeien de budgetten, dan is die groei klein. Voor het beleid is het bijgevolg een uitdaging om binnen het kader van de schaarse middelen, toch de best mogelijke gezondheid te produceren. Er moet dus worden afgewogen wat wél en niet kan binnen het democratisch vastgestelde budget².

We kunnen trouwens nog verder gaan.

De kosten en effecten van investeringen in de gezondheidszorg kunnen ook vergeleken worden met deze van maatregelen in andere sectoren (verkeersveiligheid, milieu enzovoort). Aan de hand van deze vergelijking kan de fundamentele discussie worden gestuurd over de maatschappelijke wenselijkheid van meer geld voor de gezondheidszorg in zijn geheel, ten koste van andere sectoren.

Het instrument dat de kosten en effecten van interventies in de gezondheidszorg onderzoekt, is de gezondheidseco-

nomische evaluatie^{3,4}. Deze techniek verenigt methoden uit verschillende wetenschappelijke disciplines: geneeskunde, farmacologie, epidemiologie, statistiek, psychologie en economie⁵. Belangrijk om weten is dat zonder degelijk klinisch onderzoek een gezondheidseconomische evaluatie niet mogelijk is (zie verder). Als in een dergelijke evaluatie geneesmiddelen betrokken zijn, dan spreken we van een *farmaco-economische evaluatie*.

In dit artikel belichten we de principes van de gezondheidseconomische evaluaties. We besteden hierbij vooral aandacht aan de gezondheidseconomische evaluatie van preventie.

E c o n o m i s c h e e v a l u a t i e s

Werkzaamheid, effectiviteit en efficiëntie

We verduidelijken eerst een aantal begrippen die in het jargon van economische evaluaties vaak voorkomen, maar even vaak verkeerd gebruikt worden. Daar waar klinische studies uitspraken doen over de *werkzaamheid* en de *effectiviteit* van behandelingen, doen economische evaluaties uitspraken over de *efficiëntie* van behandelingen.

Werkzaamheid ('Efficacy' in het Engels) slaat op het potentiële nut van een behandeling. Men toont in scherp gecontroleerde omstandigheden aan dat een behandeling een bepaald gewenst effect heeft¹. Dikwijls doet men dat op 'intermediair' niveau: daling van bloed-

druk, glucosespiegels, cholesterolwaarden enzovoort.

Uitspraken over *effectiviteit* ('doeltreffendheid' of 'effectiveness' in het Engels) gaan een stap verder. Een product dat werkzaam is in een gecontroleerde omgeving is pas effectief als het ook 'werkt' in een normale klinische omgeving ('daily clinical practice'). Dit veronderstelt dat de patiënt op de juiste manier wordt behandeld, trouw is aan de therapie gedurende de voorgeschreven periode, de neveneffecten kan verdragen enzovoort.

De stap tussen werkzaamheid en effectiviteit is soms groot. Aan tonen dat bepaalde behandelingen werkzaam zijn, is relatief eenvoudig. Maar om te weten of die behandeling ook werkelijk effectief is, zijn er lange en moeilijke studies nodig, met eindpunten die voor de patiënt en de maatschappij écht relevant zijn.

De stap tussen werkzaamheid en effectiviteit is soms groot. Aantonen dat bepaalde behandelingen werkzaam zijn, is relatief eenvoudig. In de preventie van osteoporose bijvoorbeeld kan worden onderzocht of een bepaalde therapie de botdensiteit handhaaft. Maar om te weten of die behandeling ook werkelijk effectief is, zijn er lange en moeilijke studies nodig, met eindpunten die voor de patiënt en de maatschappij écht relevant zijn (het vermijden van breuken, de toename van kwaliteit van leven, de toename van de levensverwachting).

'Efficiëntie' (doelmatigheid) kunnen we definiëren als de verhouding tussen de 'inputs' (opgeofferde middelen) en de 'outputs' (bereikte resultaten) van een investering. Meestal geven nieuwe interventies in de gezondheidszorg aanleiding tot hogere kosten én een betere effectiviteit in vergelijking met wat er aan therapieën reeds voorhanden is. Een economische evaluatie onderzoekt de verhouding tussen die extra kosten en de effecten. Daarbij zoekt ze uit of het geld dat in een nieuwe interventie voor een ziektebeeld wordt geïnvesteerd, ook *efficiënt* wordt gebruikt. Met andere woorden: we stellen ons de vraag of we dat geld niet beter besteden aan andere nieuwe interventies voor andere ziektebeelden die op termijn efficiënter zijn. Om uitspraken te kunnen doen over efficiëntie, moeten we in een economische evaluatie eerst alle consequenties van de vergeleken acties of interventies in rekening brengen. En daar komt heel wat bij kijken. Een actueel voorbeeld is de preventie van hartaanvallen.

Efficiënt gezondheid produceren

Vaak wordt onterecht gedacht dat gezondheidseconomie draait rond het besparen van middelen. Gezondheidseconomie wil integendeel zo efficiënt (lees: kosteneffectief) mogelijk gezondheid produceren⁶. Af en toe wordt de interventiekost van preventieve maatregelen volledig teruggewonnen op de besparingen van vermeden ziekte. Dit noemen we nettobesparende investeringen. Voorbeelden zijn pneumokokkenvaccinatie bij ouderen⁷ en eradicatie van *Helicobacter*⁸.

Meestal zijn aan preventieve campagnes ook nettokosten verbonden. Men behandelt veel mensen immers preventief om er slechts enkele te kunnen helpen. Ook de zogenaamde 'survival paradox' brengt langer kosten met zich mee. Want mensen leven ook langer dankzij de preventieve campagne. In dergelijke gevallen voert men een kosteneffectiviteitsstudie uit om de nettokosten af te wegen tegen de effecten.

Kosteneffectiviteitsstudie

We kunnen preventieprogramma's hetzij onderling vergelijken, hetzij ten opzichte van 'geen preventie'. Een logische effectiviteitsmaatstaf in de preventie van hartaanvallen is bijvoorbeeld het 'aantal vermeden hartaanvallen'. Zeggen dat preventie de moeite loont omdat het tot minder hartaanvallen leidt, is echter te voorbarig. Andere factoren spelen immers mee: wat is het absolute risico van hartaanvallen in de beschouwde populatie? En wat is de relatieve vermindering van dit risico? Stel dat het absolute risico 20 % is op tien jaar en dat dit door preventie met 40 % (relatief) kan dalen. We hebben echter een probleem: we weten niet wie tot de 20 % behoort. We moeten dus 100 patiënten gedurende jaren preventief behandelen om acht patiënten (40 % van 20) te redden van een hartaanval. Dit betekent dat

Een belangrijk probleem is de keuze van een effectiviteitsmaatstaf. De nadruk ligt vaak op levensverlenging, maar deze parameter beantwoordt onvoldoende aan de definitie van gezondheid.

we 12,5 mensen preventief moeten behandelen om bij één persoon een hartaanval te voorkomen (Number Needed to Treat (NNT) = 12,5).

Wat is hier de werkelijke betekenis van effect? Het effect zegt iets over de mortaliteit na hartaanvallen en de verminderde levensverwachting bij niet-fatale hartaanvallen.

Acht patiënten met een vermeden hartaanval op 100 leveren een besparing op voor de openbare financiering van de gezondheidszorg. Maar die mensen leven gemiddeld langer, waardoor ze op termijn meer gaan kosten⁹! Het is duidelijk dat om opgeofferde middelen nettoresultaten van een medische interventie (zoals preventie van hartaanvallen) te vergelijken met die van een alternatieve interventie (bijvoorbeeld geen preventie) een grondige studie nodig is die veel verder gaat dan het eenvoudig berekenen van het NNT.

De moeite?

Waarom al die moeite? Omdat, als zou blijken dat een grote kost slechts beperkte baten oplevert, we hetzelfde geld wellicht beter kunnen besteden. Een voorbeeld: Salzman et al. toonden aan dat een tweejaarlijkse screening van borstkanker bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar een kosten-effectenverhouding geeft van 21 000 dollar per gewonnen levensjaar¹⁰. Screenen kost inderdaad geld. Maar een deel van die investering wordt teruggewonnen via de vroegdetectie van carcinoma (vermijden van kosten van gevorderde ziekte bij een aantal patiënten). Aan de andere kant verlengt screening ook mensenlevens (aangetoond in prospectieve studies). Als men de lat voor iedereen op 40 jaar legt, dan zal de verhouding tussen de kosten en effecten

van screening veel hoger (dus slechter) liggen, met name 112 000 dollar per gewonnen levensjaar. De reden is dat in de strategie 'screenen vanaf 40 jaar' veel meer vrouwen gescreend moeten worden om bij één vrouw borstkanker te ontdekken. De strategie 'screenen vanaf 50 jaar' is dus economisch meer verantwoord, want men besteedt minder geld per gewonnen 'eenheid van gezondheid' (in casu een extra levensjaar). Merk op dat 'een extra levensjaar' niet de ideale parameter is van gezondheidswinst, omdat deze parameter geen rekening houdt met de kwaliteit van leven (zie verder).

Klinisch onderzoek als basis

De gegevens waarop economische evaluaties stoelen, komen van klinisch onderzoek naar de effecten van alternatieve behandelingen. Zonder klinisch onderzoek is het onmogelijk een degelijke economische studie te realiseren.

In de preventie van hartaanvallen zal een definitief antwoord enkel komen van een goedgeorchestreerde, grootschalige prospectieve studie waarin klinische en economische parameters en de parameter 'kwaliteit van leven' zijn opgenomen. Een alternatief is de medische beslisboom of de Markov-analyse (zie blz. 455).

Methodiek

De basisprincipes van een kosteneffectiviteitanalyse zijn relatief eenvoudig. Het harde labeur zit 'm vooral in het verzamelen van de gegevens. Die dienen om de basisprincipes in te vullen. Nochtans is een goed begrip van deze principes belangrijk voor een juiste interpretatie van gepubliceerde onderzoeksresultaten.

Een kosteneffectiviteitsstudie vergelijkt 'het kostenverschil tussen twee behandelingen' met 'het verschil in effectiviteit tussen diezelfde twee behandelingen'. Het kostenverschil gedeeld door het verschil in effectiviteit noemen we de *incrementele kosteneffectiviteitsratio*.

Een kosteneffectiviteitanalyse omvat drie stappen:

- 1) de berekening van het verschil in kosten ($C_{A^*} - C_A$): A^* is een preventieve campagne, A is geen preventie,
- 2) de berekening van het verschil in effectiviteit ($E_{A^*} - E_A$),
- 3) de berekening van de incrementele kosteneffectiviteitsratio ($(C_{A^*} - C_A) / (E_{A^*} - E_A)$).

Hierna vergelijken we opnieuw de twee concurrerende behandelingen: een nieuwe behandeling A^* en een bestaande behandeling A . Beide zijn geschikt voor de behandeling

van eenzelfde ziekte, maar verschillen qua kostprijs en effectiviteit.

Stap 1: verschil in kosten berekenen

In een eerste stap berekenen we het kostenverschil tussen een nieuwe (A^*) en de bestaande behandeling (A). Dat verschil is de *incrementele kost*. Andere veelgebruikte termen zijn 'nettokost', 'bijkomende kost' of 'additionele kost'. De incrementele kost is dus gelijk aan de totale kost van A^* , verminderd met de totale kost van A . Hierbij houden we rekening met: (1) de kosten van de behandeling stricto sensu (de aankoopprijs van een geneesmiddel), (2) de kosten veroorzaakt door de behandeling (een extra test die

moet worden gecombineerd met de toediening van de nieuwe behandeling), (3) de kosten vermeden door de nieuwe behandeling (hospitalisatie, andere geneesmiddelen, tests, interventies en dergelijke). Deze kosten zijn zogenaamd *directe medische kosten*. Daarnaast zou men ook andere kosten in rekening kunnen brengen, namelijk de *directe niet-medische kosten* (bijvoorbeeld de tijd van verzorgende familieleden) en de *kosten*

door productiviteitsverlies (de gemiddelde patiënt die A krijgt, is gemiddeld meer afwezig van het werk).

Om de totale verwachte kosten met A^* en A te kunnen berekenen, hebben we twee mogelijkheden. Ofwel halen we de nodige gegevens rechtstreeks uit een prospectieve studie, ofwel maken we gebruik van een besliskundig model waarin gegevens over klinische probabiliteiten gecombineerd worden met kostengegevens. Dit is onvermijdelijk bij de vergelijking van behandelingen met kosten en effecten op lange termijn.

Stap 2: verschil in effectiviteit berekenen

In een tweede stap berekenen we het verschil in effectiviteit tussen A^* en A . We noemen dit de *incrementele effectiviteit*. In het eenvoudigste geval is dit het rechtstreekse resultaat van een prospectieve gerandomiseerde klinische studie. In kanker- en aids-onderzoek is 'overleving' de primaire uitkomstmaat van klinische studies. De resultaten wordt dan weergegeven in zogenaamde overlevingscurven. Het is echter uitzonderlijk dat we voor twee volledige overlevingscurven voldoende patiënten lang genoeg kunnen volgen. Vaak is de mediaan in beide groepen bereikt als de overlevingscurven gepubliceerd worden (met andere woorden: wanneer de helft van de patiënten in elke studiearm overleden is).

Niet zozeer de finale uitkomst van de economische evaluatie is van belang, belangrijker is dat het proces van economisch evalueren inzicht brengt in de kennis en mogelijke gevolgen van alternatieve handelswijzen.

In vele ziektedomeinen is het onmogelijk om te wachten tot de mediaan 'mortaliteit' bereikt is. Men kan dan overwegen om met epidemiologische modellen en/of wiskundige functies te werken. Hierbij worden beide overlevingscurven geëxtrapoleerd tot op het punt waarop alle patiënten overleden zijn. De meest gebruikte techniek is het Markov-model¹¹. Dit model vertrekt van drie principes:

- Een patiënt bevindt zich op elk moment in één van de duidelijk afgeijnde en gedefinieerde ziekte-toestanden.
- Gebeurtenissen die een patiënt ondergaat worden weergegeven als *transities* tussen verschillende ziekte-toestanden.
- Deze transities gebeuren tijdens vaste *perioden*.

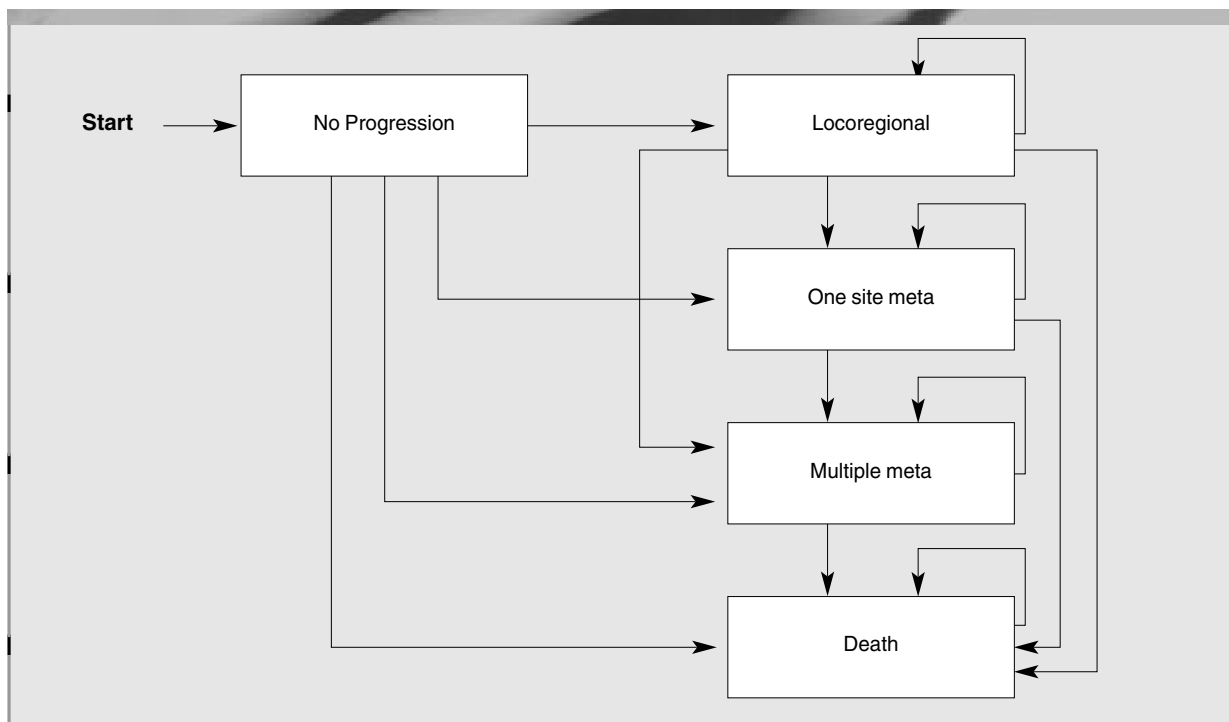
Een voorbeeld van een Markov-model is de simulatie van de progressie van een borstkankerpatiënt¹². *Figuur 1* toont de verschillende toestanden waarin een patiënt zich kan bevinden en alle mogelijke transities die zich kunnen voordoen.

Voor het definiëren van de transitieperiode (bijvoorbeeld een vaste periode van zes maanden) verzamelen we uit de literatuur gegevens over verschillende mogelijke transities. Die informatie komt meestal uit studies die elk op zich een deelaspect van de ziekte bestuderen (zoals adjuvante therapie bij primaire kanker, de risico's van patiënten met een lokale relaps, de mortaliteit van patiënten met metastase). Door deze aspecten in één model samen te brengen

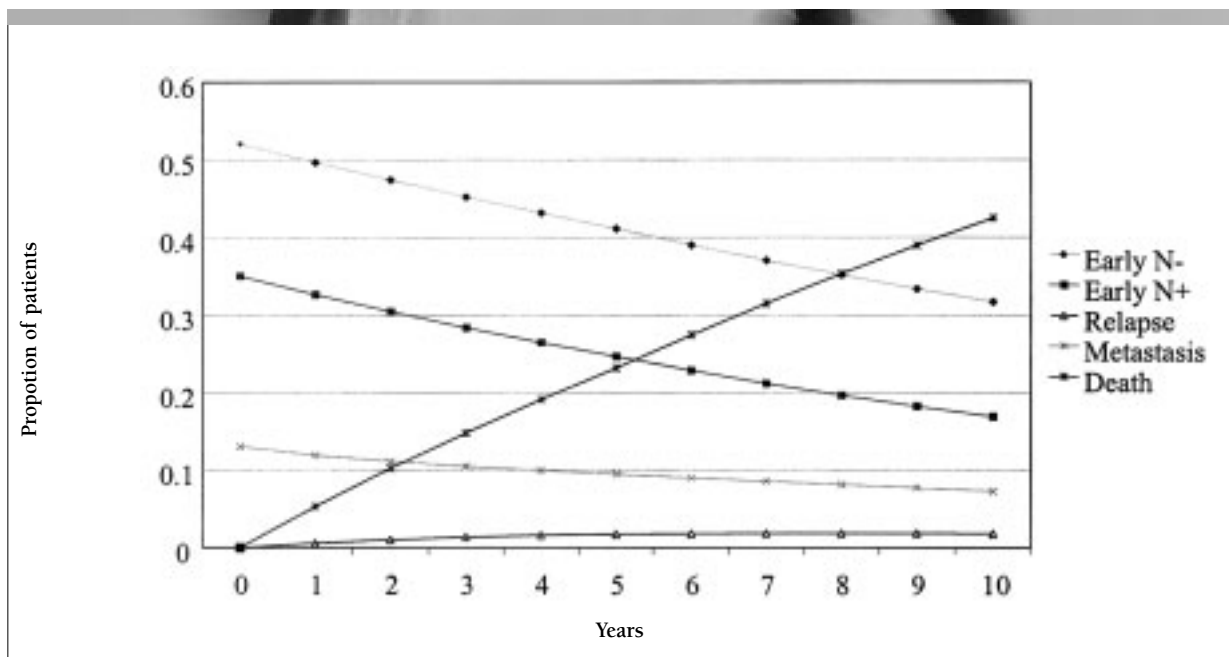
kan de ziekte worden gesimuleerd. *Figuur 2* geeft hiervan een voorbeeld op basis van de cijfers van Cocquyt et al.¹². De grafiek toont vóór een startcohort (tijdstip 0) hoeveel patiënten zich op elk moment in welke toestand bevinden. Dergelijk model laat toe om de levensverwachting te beoordelen (cumulatieve levensjaren) en de gemiddelde kost per jaar te voorspellen. Dit is nuttig voor de planning, maar ook voor de evaluatie van een nieuwe interventie. Als we bijvoorbeeld met een nieuwe chemotherapie aantonen dat de kans op metastase (de transitie) verkleint, dan kunnen we de impact van de therapie voorspellen over een periode van tien jaar.

Keuze van effectiviteitsmaatstaf

Een belangrijk probleem is de keuze van een effectiviteitsmaatstaf. De nadruk ligt vaak op levensverlenging. Maar deze parameter beantwoordt onvoldoende aan de definitie van gezondheid. We nemen het klassieke voorbeeld van een levensverlengende, maar erg toxische behandeling bij kankerpatiënten. Hanteren we de gewonnen levensverwachting als effectiviteitsmaatstaf, dan verwaarlozen we de negatieve effecten van de behandeling op de kwaliteit van het (resterende) leven van de patiënt. Met andere woorden: we overschatten de positieve effecten van de behandeling (de *kosten* verbonden aan de toxiciteit worden wél in aanmerking genomen in de berekening van de incrementele kost).



Figuur 1: Voorbeeld van een Markov-model voor de simulatie van de evolutie van borstkanker.



Figuur 2: Resultaten van een Markov-model in borstkanker: simulatie over tien jaar.

Ook als we de negatieve effecten van een behandeling afwegen tegen de positieve effecten ervan, krijgen we problemen. Zeker als een behandeling verschillende positieve effecten beoogt die moeilijk onder één noemer vallen. Stel dat we een behandeling voor hypertensie evalueren met als effectiviteitsmaatstaf 'het aantal gewonnen levensjaren ten gevolge van vermeden hart- en vaatziekten'. Dit betekent dat we geen rekening houden met het aspect 'winst aan levenskwaliteit'. De levenskwaliteit van patiënten die geen preventie krijgen, daalt immers na verloop van tijd. Een effectiviteitsmaatstaf kiezen betekent dus dat we in de economische evaluatie vaak een stuk informatie over het effect verliezen.

Een aanvaarde standaard is de 'Quality Adjusted Life Years' (QALY). Hiermee wordt aan een levensjaar een gewicht toegekend. Toch geeft deze maatstaf meet- en interpretatieproblemen. Een individu met een perfecte levenskwaliteit krijgt in de QALY-berekening gewicht 1. De score van een patiënt met een verlies aan levenskwaliteit ligt tussen 0 en 1. Een individu 'zonder welomschreven ernstige diagnose' krijgt een gewicht van 0,82, een patiënt met 'een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte' een gewicht van 0,74, een patiënt met een voorgeschiedenis van heupfractuur een gewicht van 0,66 en een patiënt met borstkanker een gewicht van 0,51¹³. Het is de verbetering in levenskwaliteit (of beter: het vermijden van achteruitgang) die dankzij betere preventie een QALY-winst zal opleveren.

Stap 3: incrementele kosteneffectiviteitsratio

Indien behandeling A* beter, maar ook duurder is dan behandeling A, dan drukt de incrementele kosteneffectiviteitsratio de prijs uit van een bijkomende 'eenheid winst in effectiviteit'. Stel dat de totale kost van behandeling A* gelijk is aan 40 000 euro en die van behandeling A aan 30 000 euro (alles inbegrepen), dan is de incrementele kost van A* in vergelijking met A: 10 000 euro. Indien men met A* twaalf QALY wint en met A slechts tien, dan is de incrementele effectiviteit van A* gelijk aan 2 (namelijk 12 min 10). De incrementele kosteneffectiviteitsratio is dus gelijk aan 10 000 euro gedeeld door 2 of 5 000 euro per extra gewonnen QALY.

Implementatie

Dilemma's

Het gezondheidszorgbeleid erkent de waarde van economische evaluaties. Toch hebben beleidsmakers en artsen het moeilijk met: (1) de rol van die evaluaties, (2) de manier waarop zij worden uitgevoerd en (3) de manier waarop de resultaten worden geïnterpreteerd. Is dit, zoals vaak gesteld wordt, omwille van een gebrek aan expertise, of – op beleidsniveau – aan mankracht? Het is zinvol de zaken eens te bekijken vanuit het standpunt van de beleidsmakers. Zij staan voor enkele niet mis te verstane dilemma's. Hoe moeten zij de kwaliteit van de studies beoordelen¹⁴?

Wat is het voorspellend karakter van een studie? En hoe moeten zij de resultaten interpreteren en implementeren? Er bestaat een breed scala aan richtlijnen voor de kwaliteit van de evaluaties. We verwijzen onder andere naar het 'standard reporting format' van de Belgische vereniging van Pharmaco-epidemiologie¹⁵.

Het voorspellend karakter van vele studies (onder andere via Markov-modellen) is een knelpunt. Want op beleidsniveau denkt men vaak op korte termijn. Zo vraagt de commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen bijvoorbeeld een schatting van de budgetimpact voor een termijn van drie jaar, hetgeen meestal in tegenspraak is met de aard van chronisch progressieve ziekten.

De interpretatie van de resultaten, ten slotte, baart de beleidsmakers eveneens zorgen. Om een vergelijking te kunnen maken van verschillende preventieve maatregelen, is een rangschikking volgens kosteneffectiviteit nodig. Voor die rangschikking moet men beschikken over alle gegevens over nieuwe zorgprogramma's en therapieën in alle domeinen. Maar men kan toch moeilijk een beslissing aan het begin van een jaar uitstellen tot het jaareinde, omdat alle gegevens nog niet verzameld zijn. Wat we wel kunnen doen is, zoals in sommige landen gebeurt, een bovengrens bepalen tussen wat niet en wat wel kosteneffectief is. Maar een theoretische basis hiervoor is er nog niet. Vaak verwijst men dan naar de kosteneffectiviteit van andere algemeen aanvaarde interventies en neemt men die als referentiepunt¹⁶.

Onzekerheid

Bij elke economische evaluatie speelt een factor van onzekerheid. Sommigen beschouwen een economische evaluatie als een gereedschapskist ('toolkit'). Met de instrumenten uit die kist worden allerlei gegevens van diverse oorsprong met mekaar gecombineerd. Zo onderzoekt men de verhouding tussen opgeofferde middelen en effecten voor verschillende acties in verschillende situaties en onder verschillende 'assumpties'. Niet zozeer de finale uitkomst van de economische evaluatie is van belang. Belangrijker is dat elk proces van economisch evalueren inzicht brengt in de kennis en mogelijke gevolgen van alternatieve handelwijzen.

Een economische evaluatie weegt criteria en assumpties af die anders helemaal niet behandeld worden. Het voorname resultaat is het besef van "Inderdaad, als men het zo en zo bekijkt, dan ziet het er heel anders uit." Van een economische evaluatie moeten we niet noodzakelijk definitieve en eensluidende antwoorden verwachten, maar wel een gestructureerd inzicht in een problematiek, waar-

mee de kans toeneemt dat de uiteindelijke beslissing ook de juiste is.

AUTEUR

L. Annemans is professor Gezondheidseconomie aan de faculteiten Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Gent en tevens voorzitter van de Vlaamse Gezondheidsraad (VGR).

L i t e r a t u u r

- 1 A disease based comparison of health systems. Parijs: OECD Publications Service 2003:363.
- 2 Karlsson G, Johannesson M. The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 1996;9:113-20.
- 3 De Graeve D, Carrin G. Economische evaluatie van geneesmiddelen. Deel I: methodologie en praktijk. *Huisarts Nu* 1993;22(5):210-6.
- 4 De Graeve D, Carrin G. Economische evaluatie van geneesmiddelen. Deel II: moeilijkheden en perspectieven. *Huisarts Nu* 1993;22(5):296-301.
- 5 Gold M, Siegel J, Russell L, et al. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press 1996:423.
- 6 Evans RG, Stoddart GL. Producing health, consuming health care. *Soc Sci Med* 1990;31:1347-63.
- 7 Lombaert G, De Graeve D, Goossens A. An economic evaluation of the pneumococcal vaccine in Belgium. Antwerp: Ufsia SESO report 97-342, 1997.
- 8 Deltenre M, Ilunga KO. Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer disease is cost-beneficial: a Belgian model. *J Physiol Pharmacol* 1997;48(suppl 4):107-13.
- 9 Johannesson M, Meltzer D, O'Connor RM. Incorporating future costs in medical cost-effectiveness analysis: implications for the cost-effectiveness of the treatment of hypertension. *Med Decis Making* 1997;17:382-9.
- 10 Salzmann P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997;127:955-65.
- 11 Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409.
- 12 Cocquyt V, et al. Postmenopausal breast cancer. Incidence based cost-of illness. *Journal of Medical Economics* 2003;6:15-30.
- 13 Annemans L. Life expectancy of postmenopausal women in Belgium. A view on selected determinants. Brussels: Belgian society of gynecology, 2002.
- 14 Knox KS, Adams JR, Stinson TJ, Bennett CL. Comparison of methodological quality of non-profit versus Pharmaceutical sponsored economic analyses of six breakthrough oncology drugs. Paper voorgesteld aan de 'American Society of Clinical Oncology', 36ste jaarlijkse Meeting, New Orleans, Mei 20-23, 2000.
- 15 Annemans L, Crott R, Degraeve D, Dubois D, et al., for the Pharmaco-Economic Committee PEC of the Belgian Society for pharmacoepidemiology. Recommended structure for reporting economic evaluation on pharmaceuticals in Belgium. *Pharm World Sci* 2002;24:5-7.
- 16 Annemans L. Economische evaluaties van geneesmiddelen. De dilemma's van de beleidsmakers. *VGE Infobulletin* 2000;17:10-3.