

Anita Alban  
Hans Keiding  
Jes Søgaard

Marts 1998

**Rapport om**  
**Retningslinier for Samfundsøkonomiske**  
**analyser af lægemidler**

Sundhedsministeriet nedsatte i 1997 en arbejdsgruppe bestående af  
Forskningsleder Anita Alban  
Professor Hans Keiding  
Professor Jes Søgaard

med henblik på udarbejdelse af forslag til retningslinier for gennemførelsen af sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler. Arbejdsgruppen har holdt indbyrdes møder til indbyrdes afklaring af egne synspunkter såvel som møder med den til formålet nedatte følgegruppe af repræsentanter for ministerier og lægemiddelindustri.

Arbejdsgruppen kan fremlægge resultatet i form af forslag til retningslinier (denne rapport's Bilag 1). Nedenfor vil der i korte træk blive gjort rede for de generelle overvejelser, som er lagt til grund for de konkret formulerede retningslinier.

## **1. Indledning**

Som navnet angiver, tager en samfundsøkonomisk analyse af et lægemiddel sigte på at analysere fordelene for samfundet som helhed ved anvendelsen af det pågældende lægemiddel. Det metodemæssige grundlag for sådanne analyser er ret omfattende beskrevet i den økonomiske litteratur, dels generelt og dels med det særlige sigte på lægemiddelområdet. På hjemlig grund kan der i denne forbindelse henvises til Alban, Pedersen, Gyldmark og Søgaard (1995), og internationalt er det nyeste større arbejde indenfor området rapporten Gold, Russell, Siegel og Weinstein (1996).

Som det fremgår af litteraturen, er området for tiden inde i en vis metodemæssig udvikling, således at grundlaget ikke altid er endelig afklaret. I forbindelse med udarbejdelse af forslag til retningslinier betyder det, at krav til opstillingen og gennemførelsen af analyser, i videst muligt omfang bør have en teoretisk begrundelse. På den anden side er det naturligvis formålet med retningslinier at indskrænke det "metodiske

spillerum'', således at analyseresultater vil kunne sammenlignes i videst muligt omfang, samtidig med at det ikke bør være muligt med selektivt metodevalg af påvirke analysens resultat.

Der er dermed en vis konflikt i målsætningerne for opstilling af retningslinier. Det skal hertil føjes, at det næppe er formålstjenligt at opstille et homogent sæt af krav til sundheds- eller samfundsøkonomiske analyser, idet lægemidler er særdeles forskellige såvel som deres priser og økonomikonsekvenser.

Analysernes resultater skal fortrinsvis indgå i beslutninger om medicintilskud, hvilket angiver et konkret sigte med analyserne. Det vil dog næppe være ønskværdigt at lade det rent samfundsøkonomiske sigte træde i baggrunden (i det omfang der er konflikt mellem målsætningerne om lavere medicinudgifter og højere velfærd i samfundet, hvilket, ihvertfald teoretisk, er muligt).

I en lang række tilfælde, måske endda helt overvejende, vil det være naturligt, at den sundhedsøkonomiske analyse har form af en *cost-effectiveness* analyse, hvor et enkelt relevant outcome mål sammenlignes med omkostningerne, som regel i form af differencer til bedste alternative lægemiddel. Det vil dog være forkert på forhånd at udelukke, at der analysen kan tage form af en *cost-benefit* analyse, hvor der inddrages outcome vurderet i monetære enheder, så meget mere som det er netop denne analysemetode, der har et konsistent teoretisk fundament, mens de øvrige analysemetoder i højere grad må ses som acceptable tilpasninger af det teoretisk ønskelige til det praktisk gennemførlige.

I overensstemmelse med traditionen på området er de følgende bemærkninger inddelt i tre hovedafsnit, omhandlende henholdsvis omkostninger, outcome, og design og analyse. Derefter følger anbefalinger til de kommende retningslinier med samme opdeling.

## 2. Omkostninger

*Typer af omkostninger:* I den sundhedsøkonomiske litteratur sondres der mellem *direkte* omkostninger – hvad der medgår til behandlingen eller spares ved ændringen af behandlingen – *indirekte* omkostninger, som er de omkostninger, der forårsages af sygdommen generelt i form af produktionstab, og endelig *uhåndgribelige* omkostninger, værdimæssigt udtryk for tab af velvære ved sygdom. Ofte vil den del af analysen, der har at gøre med omkostninger, specielt indirekte omkostninger, dreje sig om *reduktion* i omkostninger sammenlignet med anden behandling.

*Direkte omkostninger:* Det er et forholdsvis uproblematisk krav, at disse omkostninger medtages. Ved opgørelsen af såvel mængder som priser bør det påses, at der anvendes relevante oplysninger, såvel om de materielle omkostningskonsekvenser som af prisgrundlaget. Det er således som regel ikke muligt at benytte udenlandske omkostningsdata, idet såvel prisgrundlag som de ressourcer, der rent faktisk er trukket på, er vanskeligt sammenlignelige.

*Indirekte omkostninger:* Generelt vil det være ønskeligt, at analyserne belyser de konsekvenser også med hensyn til indirekte omkostninger, men disse bør *anføres særskilt*.

De interessante poster er her tidstab og produktionstab på grund af sygdom. Der er

på dette område en betydelig uenighed med hensyn til opgørelsesmetode, hvor valget står mellem *human capital* metoden, der lægger faktisk indtjening til grund for opgørelsen, og *friktionsmetoden*, der tager udgangspunkt i, hvad det ville koste samfundet at erstatte den bortfaldne arbejdsindsats.

Debatten kan næppe anses for helt afklaret. Det anbefales indtil videre, at der benyttes *human capital* snarere end *friktionsmetoden*, ikke mindst fordi der næppe foreløbig vil være et tilfredsstillende datagrundlag for brug af den sidste. Det skal også tilføjes, at *friktionsmetoden* endnu ikke har et teoretisk fundament på linie med, hvad der er tilfældet for *human capital* metoden.

*Uhåndgribelige omkostninger:* Det må anbefales, at der vises yderste tilbageholdenhed med hensyn til inddragelse af sådanne omkostninger, idet værdisætningen her som oftest vil være yderst tvivlsom. På den anden side kan der være tilfælde, hvor en reduktion af sådanne omkostninger (f.eks. perioder med angst) er væsentlig, og det vil derfor være rimeligt, at de er beskrevet. Det er således yderst problematisk ved f.eks. screeningsprogrammer at ignorere uhåndgribelige omkostninger som angst for resultatet af en test, især hvis der er relativt mange falsk-positive resultater (som f.eks. ved mammografiscreening).

*Diskontering.* Brugen af diskontering i analyser er knyttet til forløb over tiden. En reduktion af fremtidige omkostninger og effekter med en given fastsat diskonteringsfaktor er et udtryk for, at der inddrages en afvejning af fremtidige overfor nutidige fordele og ulemper. Benyttes f.eks. markedsrenten ved diskonteringen, svarer det til, at afvejningen imellem perioder bliver sat i overensstemmelse med, hvorledes fremtidige indkomster afvejes på kapitalmarkedet. Andre diskonteringsfaktorer vil afspejle den samme type afvejning f.eks. hos enkeltindivider eller hos samfundets beslutningstagere, og disse afvejninger behøver ikke stemme overens.

Det vil næppe være rigtigt at fastlægge en bestemt diskonteringsrentefod i retningslinierne. En sådan bliver hurtigt forældet og bringer dermed hele metoden i miskredit. En konkret fastsættelse af en diskonteringsrentefod må i påkommende tilfælde ske løbende i Sundhedsministeriet. Det anbefales, at der ved analyser, hvis tidsmæssige profil gør det interessant, gennemføres passende følsomhedsanalyser.

Betydningen af diskontering og valget af diskonteringsrentefod vil variere mellem forskellige projekter. Det har sandsynligvis størst betydning for forebyggelsesprojekter, men en række medicinpræparater synes at være skabt til at nedsætte forekomsten af dødsfald og handicap (f.eks. blodprop i hjernen, hjerneblødning) på længere sigt.

### **3. Outcome-mål**

Ved outcome af en intervention i sundhedsvæsenet forstås en ændring i sundhedsstatus af den eller de personer, som har undergået interventionen (forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje). Der kan være tale om, at outcome måles i overlevelse, levetidsforøgelse, forbedringer i sundhedstilstanden m.v.

*Intermediære outcome-mål* er en ændring i en sundhedsstatus-relateret variabel, som

kan henledes til en intervention. Det kan f.eks. dreje sig om surrogate "end-points", som ikke direkte reflekterer en dimension af sundhedsstatus, men relaterer sig til den: blodtryk, kolesterolniveau; begivenheder/undgåede begivenheder: hjerteanfald, hovedpine; overlevelsesindikatorer, som reflekterer sandsynligheden eller hyppigheden af overlevelse i et nærmere defineret tidsinterval; leveår, der refererer til antallet af år i live inden for et givet tidsinterval eller indtil død; mål for kvalitet af liv (Quality of Life (QoL), variable eller indeks, som kvantificerer et sæt af sundhedsstatus-dimensioner. QoL-profiler giver værdier for et sæt sundhedsstatus-dimensioner. QoL giver en enkelt aggregeret værdi.

Argumenterne mod brugen af surrogate "end-points" er, at de har begrænset -- hvis nogen -- mening. Derimod kan det nogle gange have mening at anvende ændringer i incidensen af begivenheder, f.eks. anfald, da det er mere i overensstemmelse med kliniske mål og kan antages at indgå som en væsentlig parameter i den enkeltes nyttefunktion, hvor nytten vil være større ved at undgå en given begivenhed. Problemet med at anvende begivenheder er, at det over en begrænset tidshorisont kan være vanskeligt at estimere, hvor mange begivenheder, der er forhindret, og over et helt livsforløb er der eventuelt kun tale om en udskydelse af begivenheder.

Det samme argument kan anvendes for overlevelse, idet der her også kun kan være tale om udskydelse (der er altså snarere tale om at forlænge levetid end at redde liv). Leveår har færre fortolkningsproblemer, og det samme gælder forventede leveår, defineret som ændringen i summen af kumulative overlevelsessandsynligheder fra et givet tidspunkt til død.

Mange interventioner i det moderne sundhedsvæsen påvirker ikke overlevelse, men mere måden, vi overlever på. Dette forsøges reflekteret i QoL-indeks eller -profiler (f.eks. SF36, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile). QoL har imidlertid ikke noget økonomisk fundament. Det skyldes, at disse indeks eller profiler typisk indeholder flere sundhedsdimensioner, og at disse reduceres til en enkelt score ved hjælp af en arbitrær vægtningsprocedure, som ikke er baseret på nytteteori eller reflekterer populationens præferencer for sundhedsstatus. Hertil kommer, at hverken sygdomsspecifikke eller generelle QoL-mål kan anvendes alene som et meningsfuldt udtryk for effekt uden en tidsdimension. QoL kan anvendes til at monitorere sundhedsstatus effekt og til at observere, hvordan forskellige behandlinger påvirker forskellige aspekter af sundhedsstatus.

*Nytte-/præferencebaserede outcome-mål:* Præferencebaserede outcome-mål er scores, der er opnået ved at spørge individer om deres præferencer for forskellige sundhedsstatus. De mest anvendte er QALY, men der findes også en række eksempler på anvendelse af HYE.

QALY kan involvere medicinske eksperter, således at det er deres præference, der vægter værdien af forskellige sundhedstilstande. Det er imidlertid påvist, at der kan være endog store forskelle mellem eksperter og patienters præferencer for forskellige sundhedstilstande. QALY involverer oftest patientgruppen, målgruppen for interventionen eller et udsnit af samfundet, afhængigt af formålet med undersøgelsen.

Der er tre metoder for værdisætning af præferencer for sundhedsstatus, nemlig

følsomhedstermometret (visuel analog skala), tidspræference og standard spillet. Følsomhedstermometret er nemt at bruge i praksis og let forståeligt for den interviewede, men det har intet teoretisk fundament. Standard spillet har basis i forventet nytteteori, men er vanskeligt at tilpasse, så respondenterne kan forstå det, mens tidspræferencemetoden er en afledt metode af standard spillet, der er let at overføre og forstå for respondenterne, og den giver pålidelige estimater.

QALY-målet kan kun betragtes som et validt kardinalt nyttemål, hvis forudsætningen om additive nytter (nytten af et sundhedsstatus er uafhængigt af andre mulige sundhedsstatus -- enten før eller efter) holder. Det alternative nyttemål, HYE, har ikke dette krav, da det er baseret på sundhedsprofiler, og det samlede udtryk for sundhedsstatus for en given sygdom er vægtet til 1.

HYE er defineret som det antal år ved fuldt/godt helbred, som vurderes lig en sundhedsprofil over livstid. Tidspræferencemetoden kan således anvendes til udlede HYE'er. HYE vil imidlertid kun være et validt udtryk for kardinalt nyttemål, som det anvendes i økonomiske analyser, hvis forudsætningen om risikoneutralitet over leveår i godt helbred holder.

Argumentet for dette er, at de lidt mindre restriktive forudsætninger for HYE ikke kompenseres af de praktiske vanskeligheder i forbindelse med anvendelsen af metoden.

Det væsentlige er her som ved de øvrige diskutererede forhold, at de foretagne valg er dokumenterede, og at analysen kan gendannes af bruger med andre valg. Konkret betyder det, at det materiale, som ligger til grund for analysen, skal være tilgængeligt i sin fordeling på tid, således at brugeren kan diskontere på anden måde end den, som er foretaget konkret.

*Monetære outcome-mål* er baseret på en række metoder, der måler et udsnit af befolkningens betalingsvilje. Betalingsviljen opgøres i kroner og ører og svarer til den værdi, de adspurgte tillægger det tilbudte gode – den direkte metode kaldes CV (contingent valuation). I modsætning til ikke-monetære outcome-mål, som retter sig mod cost effectiveness og cost utility analyser, så er betalingsviljen et benefit-mål i en cost-benefit analyse. Fordelen ved at anvende betalingsvilje som præferencemål er, at man i princippet måler præferencer, der går videre end sundhedstilstanden, f.eks. følelsesmæssige eller etiske aspekter.

#### **4. Design, analyse og datagrundlag**

Ved design forstås den måde, data for omkostninger og outcomemål er fremkommet på. Ved analyse forstås alle algebraiske bearbejdnings af data og antagelser, herunder statistisk analyse, multivariabel analyse, beslutningsanalyse, scenarieanalyse, simulationer, inddragelse af usikkerhed af forskellig slags, følsomhedsanalyse.

Der anlægges almindeligvis følgende kriterier vedrørende design og analyse: Intern validitet, ekstern validitet, gennemskuelighed.

Intern validitet vedrører for det første det forhold, at de begreber og variable, som er valgt i den konkrete analyse, er relevant definerede til formålet og rimeligt

præcist kvantificeret og muligvis værdisat, hvor præcision omfatter reliabilitet i form af reproducerbarhed. Det andet forhold ved intern validitet drejer sig om resultaternes holdbarhed i forhold til formål og problem.

Ekstern validitet drejer sig om generalisering og muligvis ekstrapolering af resultater fra en given undersøgelses rammer (population, indikationer, dosering, tidshorisont, m.v.) til 'dagligdags' praksis. Gennemskuelighed vedrører rapporteringen af resultaterne og er et mere praktisk kriterium, som ikke desto mindre er vigtigt. Det er vigtigst for de mere komplicerede modelanalyser, hvor modelstruktur og sammenhænge skal være således rapporterede, at andre (myndigheder og uafhængige eksperter) kan læse, hvad der foregår.

En undersøgelse vil sjældent kunne tilgodese hensynet til både høj intern validitet og høj ekstern validitet. Ofte er der netop et modsætningsforhold. Man kan opfatte en sundhedsøkonomisk analyse som en række delundersøgelser, der kædes sammen:

(1) Undersøgelser baseret på primære data, og hvor årsagssammenhæng mellem intervention og ændringer i omkostninger og benefits/outcome etableres med høj intern validitet, men ikke nødvendigvis høj ekstern validitet. Da der normalt kræves kontrollerede, prospektive undersøgelser for dokumentation af sikkerhed og virkning (Fase III), forekommer det naturligt at stille et tilsvarende krav til dokumentation af økonomiske konsekvenser i mere kortsigtet og evt. snæver forstand.

(2) Modelanalyser, hvor data og resultater fra en eller flere af ovenstående type undersøgelser kædes sammen med epidemiologiske data (fra ad hoc undersøgelser eller registre), kliniske observationsdata, samt oplysninger om enhedsomkostninger til konvertering af ressourcerforbrug til monetære omkostninger og antagelser, hvor egentlige data ikke måtte foreligge, typisk for de mere langsigtede effekter. Følsomhedsanalyse udgør et vigtigt element i denne form for analyse. Der findes mange forskellige modeltyper, og der kan næppe opstilles regelsæt for hvilken type, der bør anvendes.

Resultater fra sådanne modelanalyser kan sjældent overføres fra andre lande til Danmark. Der bør forlanges dokumentation for, at der er overensstemmelse mellem epidemiologiske forudsætninger, klinisk praksis (for eksempel ved adverse events) og enhedsomkostninger i analysen og i Danmark, noget som rimeligvis kun i få tilfælde vil kunne gøres på tilfredsstillende måde.

## Litteratur

- Alban,A., M.Gyldmark, A.V.Pedersen og J.Søgaard (1995), Sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler, Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelafdelingen.
- Gold,M.R, L.B.Russell, J.E.Siegel and M.C.Weinstein (1996), Cost-Effectiveness in Health and Medicine, Oxford University Press, Oxford.

## **Retningslinier**

for udarbejdelse af økonomiske analyser af lægemidler

### **1. Formål**

1.1. Formålet med disse retningslinier er at give anvisninger på, hvorledes analyser af sundhedsøkonomiske konsekvenser af lægemidler bør udformes i forbindelse med ansøgning om medicintilskud.

1.2. Retningslinierne kan fraviges, når det er velbegrundet.

### **2. Generelle forhold**

2.1. Analysen bør inddrage alle relevante omkostninger og gevinster fra et samfundsøkonomisk synspunkt.

2.2. Analysens tidshorisont bør afpasses således, at alle relevante omkostninger og gevinster bliver identificeret.

2.3. Analysen bør for nye lægemidlers vedkommende indeholde en beskrivelse og afgrænsning af den patientkreds, som forventes behandlet med dette lægemiddel.

2.4. Resultatet af analysen skal rapporteres på et så disaggregeret niveau, at det er muligt at gendanne analysen med andre forudsætninger end dem, der ligger til grund for den indrapporterede analyse.

### **3. Design, datagrundlag**

3.1. Økonomiske data hidrørende primære, fortrinsvis randomiserede, blinde kliniske undersøgelser præsenteres for sig selv. Sådanne data kan fortolkes som direkte dokumentation af konsekvenser af ny terapi for ressourceforbrug og kliniske effekter.

3.2. Supplerende undersøgelse af langsigtede konsekvenser (defineret i forhold til ovenstående undersøgelses tidshorisont) kan baseres på analyser, hvor forskellige datakilder anvendes. Der kan for eksempel anvendes beslutnings-træmodeller til strukturering af analysen samt udførelse af følsomhedsanalyser. Kliniske og epidemiologiske data kan suppleres med ad hoc indsamlede data for ressourceforbrug, som kan være retrospektive, men prospektive designs anbefales.

3.3. Der bør foreligge data, der giver mulighed for at skønne de samlede sundhedsudgifter i Danmark som følge af ibrugtagning af et nyt præparat.

## **4. Omkostninger**

4.1. Analysen skal medtage alle relevante omkostninger, hvad enten det er direkte, indirekte eller uhåndgribelige omkostninger. Der bør kunne skelnes mellem ressourceforbruget og værdisætningen af dette. Indirekte og uhåndgribelige omkostninger skal rapporteres særskilt, og værdisætning skal kun ske i det omfang, det skønnes relevant.

## **5. Resultat-mål**

5.1. Der kan ikke angives et enkelt sundhedsrelateret resultat-mål, der dækker alle sundhedsøkonomiske analyser. Der bør tages hensyn til, at det resultat-mål, der vælges, er det mest passende i en given sammenhæng eller ved et givet formål.

5.2. Blandt de resultatmål, der kan være acceptable i en given analyse, er helbredelsesprocenter, mål for antal succesfulde behandlinger, opgørelse af tid uden symptomer, smerter eller lignende, leveår eller kvalitetsjusterede leveår. Metoder til måling af betalingsvilje bør indtil videre ikke anvendes alene, men kan bruges som et supplement.

5.3. Analyser, der anvender kvalitetsjusterede leveår (QALY) som resultat-mål, benytter tidspræference- eller standard-spil-metoden til opsamling af præferenceinformation. Kilden til præferenceopsamling for forskellige sundhedsstatus bør være samfundet, dvs. et repræsentativt udsnit af befolkningen, snarere end de individer og patienter, som en given intervention retter sig mod.

## **6. Diskontering**

6.1. Ved analyser, hvor gevinst- og omkostningskonsekvenser er fordelt på flere år, bør der ske en diskontering. Den anvendte diskonteringsrentefod må vurderes konkret i det enkelte tilfælde, eventuelt understøttet af følsomhedsanalyse.

## **7. Følsomhedsanalyse**

7.1. Der bør gennemføres en følsomhedsanalyse til afdækning af, hvor robust analysens konklusion er overfor ændringer i antagelser, værdisætning, omkostning, gevinst og diskontering.

## **8. Konklusion**

8.1 Analysen bør indeholde en konklusion og en diskussion af resultaterne, herunder muligheden for at ekstrapolere disse til hele den fremtidige patientpopulation.