

Jönsson, Bengt; Lundkvist, Jonas

**Working Paper**

## Hälsoekonomiska utvärderingar som underlag för beslut om pris och subventionering: Riktlinjer och beslutskriterier

SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance, No. 504

**Provided in Cooperation with:**

EFI - The Economic Research Institute, Stockholm School of Economics

*Suggested Citation:* Jönsson, Bengt; Lundkvist, Jonas (2002) : Hälsoekonomiska utvärderingar som underlag för beslut om pris och subventionering: Riktlinjer och beslutskriterier, SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance, No. 504, Stockholm School of Economics, The Economic Research Institute (EFI), Stockholm

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/56116>

**Standard-Nutzungsbedingungen:**

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

**Terms of use:**

*Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.*

*You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.*

*If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.*

# **Hälsoekonomiska utvärderingar som underlag för beslut om pris och subventionering**

## **Riktlinjer och beslutsriterier**

**Bengt Jönsson, Jonas Lundkvist**

Centrum för hälsoekonomi  
Handelshögskolan i Stockholm  
Working Paper Series in Economics and Finance, No 504

Rapporten har initierats och finansierats av Landstingsförbundet

Intresse och användning av hälsoekonomiska utvärderingar som underlag vid beslut om pris och subventionering av läkemedel ökar i de flesta länder. Många länder har infört mer eller mindre formella krav på hälsoekonomisk dokumentation inför sådana beslut och ett flertal länder och organisationer har även tagit fram riktlinjer för hur ekonomiska utvärderingar bör vara utförda. En genomgång av dessa riktlinjer visar att det finns stora likheter mellan dem, även om det finns skillnader i vissa detaljer. Ekonomiska utvärderingar bildar i allt ökande utsträckning underlag för beslut, men det är dock oklart vilken roll de i praktiken spelar.

Keywords: Läkemedel, riktlinjer, ekonomiska utvärderingar, subventionering, prissättning.

JEL codes: I18 och I11.

## 1 Sammanfattning

Ökade kostnader för läkemedel och andra metoder inom hälso- och sjukvård har lett till ökat intresse för hälsoekonomiska utvärderingar. Allt fler länder väljer att ha mer eller mindre formella krav på hälsoekonomisk dokumentation inför beslut om subventionering. Ett flertal länder och organisationer har även tagit fram riktlinjer för hur ekonomiska utvärderingar bör vara utförda. Australien var föregångare och införde som första land krav på hälsoekonomiska studier vid subventioneringsbeslut och gav som ett led i detta ut riktlinjer för hur dessa utvärderingar ska vara utformade. Ett antal länder har sedan dess följt Australiens exempel och tagit fram riktlinjer för ekonomiska utvärderingar.

Det finns stora likheter mellan de riktlinjer som finns framtagna i olika länder, även om det kan finnas skillnader i vissa detaljer. Den internationella utvecklingen av riktlinjer och metoder för ekonomiska utvärderingar går mot en harmonisering, vilket innebär att framtagande av egna detaljerade riktlinjer för ekonomiska utvärderingar sannolikt inte är motiverat för ett land som Sverige. Däremot kan det finnas skäl att ge riktlinjer för hur dokumentationen skall organiseras, i syfte att underlätta kommunikationen med företagen som skall lämna in ansökan.

Medan det är relativt lätt att se att ekonomiska utvärderingar i ökande utsträckning bildar underlag för besluten, är det ännu oklart vilken roll de spelar. Framför allt är det svårt att väga betydelsen av den hälsoekonomiska analysen mot andra faktorer. Det ligger i sakens natur att det är svårt att identifiera alla de faktorer som kan påverka ett beslut, och analysera bidraget från respektive av dessa. Men det innebär inte att det är eller bör vara omöjligt att studera vilken roll de hälsoekonomiska utvärderingarna har för besluten. I den lag som reglerar den nya Läkemedelsförmånsnämnd som skall börja verka från den 1 oktober, anges kostnadseffektivitet som ett av de kriterier besluten skall bygga på. Detta kriterium är dock underordnat de övergripande målen om människovärdesprincipen, behovsprincipen och solidaritetsprincipen. Det blir viktigt att besluten om subventionering eller inte av ett enskilt eller en grupp av läkemedel klart anges, eftersom det annars blir omöjligt att avgöra vilken roll de ekonomiska utvärderingarna spelar.

<b>SAMMANFATTNING .....</b>	<b>2</b>
<b>INLEDNING.....</b>	<b>4</b>
<b>Läkemedelssubventioneringens roll i sjukvårdspolitiken .....</b>	<b>5</b>
<b>Hälsoekonomi och ekonomiska utvärderingar.....</b>	<b>6</b>
<b>Värdet av hälsoekonomisk information i beslutprocesser.....</b>	<b>8</b>
<b>Syfte med riktlinjer för hälsoekonomiska studier.....</b>	<b>9</b>
<b>ANVÄNDNING AV EKONOMISKA UTVÄRDERINGAR .....</b>	<b>10</b>
<b>UTFORMNING AV RIKTLINJER .....</b>	<b>22</b>
<b>HÄLSOEKONOMISKA STUDIERS ROLL I BESLUTSFATTANDET .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERENSER.....</b>	<b>36</b>

## 2 Inledning

Ökade kostnader genom introduktion av nya läkemedel och andra metoder inom hälso- och sjukvård har lett till ökat intresse för hälsoekonomiska utvärderingar. Detta refereras ofta till som det fjärde hindret, vid sidan om de tre tidigare kraven på säkerhet, effekt och kvalitet som ställs på läkemedel för att de skall få försäljas. Denna utveckling gör att hälsoekonomiska argument får en allt viktigare roll vid prioriteringar i hälso- och sjukvården. Allt fler länder börjar göra mer noggranna ekonomiska utvärderingar och överväganden innan läkemedel inkluderas i subventioneringssystem eller rekommendationer<sup>1</sup>.

Användningen av hälsoekonomiska studier som beslutsunderlag varierar kraftigt mellan olika länder, allt från formella krav för subventionering av läkemedel till användning i mycket liten utsträckning. Riktlinjer för utförande av hälsoekonomiska analyser har på senare år blivit allt vanligare. Allt fler länder väljer att ta hänsyn till hälsoekonomiska aspekter vid subventioneringsbeslut och ger, som i ett led i detta, ut riktlinjer för hur dessa analyser ska genomföras. Syftet med dessa riktlinjer är inte alltid preciserat, men en önskan om bättre kvalitet och relevans liksom ökad transparens, överblick och jämförbarhet ligger med säkerhet bakom. Riktlinjer har även publicerats från vetenskapligt håll för att förbättra kvaliteten på hälsoekonomiska utvärderingar och dessa bygger på utvecklingen inom den hälsoekonomiska forskningen avseende metoderna för sådana studier. Exempelvis har sådana riktlinjer har publicerats av vetenskapliga tidskrifter som British Medical Journal och Journal of the American Medical Association<sup>2</sup>.

Australien var det första landet som publicerade riktlinjer och införde krav på hälsoekonomisk dokumentation vid subventioneringsbeslut. Den första versionen av riktlinjerna publicerades 1992, och har sedan dess reviderats 1995<sup>3</sup>. Andra länder har följt Australiens exempel och ett flertal länder har även publicerat olika former av riktlinjer för hälsoekonomiska studier, även länder som inte har krav på sådana studier för subventioneringsbeslut. Idag finns riktlinjer eller rekommendationer framtagna i bl.a. länder som Kanada, Finland, Holland, Italien, Danmark, Irland, Nya Zeeland, Norge, USA, Schweiz och Portugal. I England och Wales har NICE (National Institute for Clinical Excellence) publicerat riktlinjer för hälsoekonomiska analyser och även WHO arbetar med att ta fram riktlinjer för kostnadseffektanalyser<sup>3-12</sup>. Den

nya myndigheten för läkemedelssubventionering i Belgien, som började sitt arbete den 1 januari, är också på väg med riktlinjer för de studier som kommer att användas som underlag för beslut om subventionering och pris. De riktlinjer som finns idag är av olika omfattning och detaljnivå men har alla stora likheter<sup>13</sup>.

## **Läkemedelssubventioneringens roll i sjukvårdspolitiken**

Läkemedel föreslås i regeringspropositionen 2001/02:63 kunna ingå i läkemedelsförmånen om de uppfyller vissa kriterier som anges i lagen. Dessa kriterier kan schematiskt delas upp i följande tre grupper:

1. Övergripande mål för hälso- och sjukvården som anges i hälso- och sjukvårdslagen (1882:763); människovärdesprincipen, behovsprincipen och solidaritetsprincipen.
2. Prioriteringar som beslutats av riskdagen eller som finns angivna i andra dokument, se text prioriteringsutredningens betänkande
3. Speciella kriterier som anges i lagen om läkemedelsförmånen
  - 3.1 Kostnadseffektivitet
  - 3.2 Marginalnytta
  - 3.3 (Förekomst av arbetsplatskod)

Det är naturligtvis en intressant, men svårbesvarad, fråga hur dessa kriterier skall preciseras i det praktiska beslutsfattande. Men varje myndighet som beslutar i dessa frågor har möjlighet att tolka dessa mål i det praktiska beslutsfattandet. Det som vanligen krävs är någon form av transparens, dvs att besluten är motiverade på ett sådant sätt att de kan förutsägas. Om ett läkemedel av en viss typ exkluderas från subventioneringen med motiveringen att det inte är nödvändigt med hänsyn till övergripande mål eller fastställda prioriteringar bör det finnas en argumentation för detta. Detta leder dock till att samtliga läkemedel av denna typ bör tas bort från subventioneringen.

Kostnadseffektivitet som kriterium är underordnat de övergripande prioriteringarna. Ett läkemedel kan vara mycket kostnadseffektivt men ändå undantagas från subventioneringen om det inte fyller ett bestämt medicinskt behov eller har så låga kostnader och vidsträckt användning att subventionering inte kan anses motiverad. Det är viktigt att kostnadseffektivitet inte blir ett redskap för att neka subventionerna till läkemedel som man

inte vill subventionerna av andra skäl. Ett sådant förfarande leder till två problem. Det första är att det inte är möjligt att se de faktiska skälen bakom beslutet, dvs det strider mot transparens principen. Det andra är att det minskar trovärdigheten i de hälsoekonomiska analyserna, eftersom det finns en stor risk för bias, dvs att resultatet snedvrids.

Marginalnyttprincipen i lagstiftningen är svårtolkad. Möjligen kan den tolkas så att det är den extra nyttan i relation till kostnaderna som skall bedömas. Men i så fall är det egentligen bara en kvalificering av kostnads-effektivitetsprincipen, som just är baserad på marginella och inte genomsnittliga kostnadseffektivitetskvoter. Observera att ett läkemedel kan vara kostnadseffektivt även om det är mindre ändamålsenligt, i meningen mindre effektivt, om det har ett väsentligt lägre pris. Det mer ändamålsenliga eller mer effektiva läkemedlet är mindre kostnadseffektivt om den extra effekten erhålls till ett mycket högt pris. Introduktionen av ett läkemedel med mindre effekt kan därför vara motiverat ur kostnadseffektivitetsskäl under vissa förutsättningar. Kostnadseffektivitetsprincipen tar hänsyn till detta.

### **Hälsoekonomi och ekonomiska utvärderingar**

Hälsoekonomi handlar om hur vi individuellt och kollektivt väljer att använda resurser för att uppnå hälsa. De resurser som används inom hälso- och sjukvården är speciellt avsedda att åstadkomma denna effekt, men även andra val rörande produktion och konsumtion kan ha önskvärda eller icke önskvärda effekter på hälsan. Ekonomiska utvärderingar är ett instrument för att jämföra kostnader och effekter av olika specifika användningar av resurser för att vidmakthålla eller förbättra hälsan. När jämförelsen inkluderar användning av ett läkemedel används ibland termen farmakoekonomi för dessa typer av studier.

Ekonomiska utvärderingar av läkemedel är således bara en mindre delmängd av den hälsoekonomiska forskningen. Men om man ser till vad hälsoekonomer arbetar med så kan man konstatera att en större del av deras arbete, både inom läkemedelsindustri och inom myndigheter, ägnas av denna typ av studier. Som framgår av en speciellt rapport ökar också antalet publicerade studier av detta slag mycket snabbt.

Förklaringen till detta är i första hand den ständigt pågående introduktionen av nya läkemedel och andra medicinska metoder. De utgör ett utflöde från den medicinska forskningen och den industri som har som affärsidé att utveckla nya medicinska metoder baserade på systematisk

forskning och utveckling. Varje nytt läkemedel innebär en möjlighet att välja att använda resurser för att utnyttja detta inom vården. Eftersom resurserna är knappa är det inte, varken praktiskt eller ekonomiskt, möjligt att använda alla tillgängliga metoder. Vi tvingas att välja. Detta val sker i första hand på kriterier rörande effekt, säkerhet och kvalitet. Men dessa kriterier är många gånger inte tillräckliga. Hänsyn måste också tas till kostnaderna om målet är att åstadkomma största möjliga hälsa för pengarna.

Under 1960-talet dominerades sjukvårdspolitiken av en mobilisering av resurser genom byggande av sjukhus och utbildning av fler läkare och annan vårdpersonal. Ökade skatter, framför allt landstingsskatten, var medlet att finansiera dessa resurser. Under 1970-talet kom sjukvårdspolitiken, mot bakgrund av stigande oljepriser och lägre tillväxt, att domineras av åtgärder med syfte att begränsa sjukvårdskostnaderna. Under 1980-talet dominerades diskussionen av omorganisation och ”re-engineering” som medel att öka produktiviteten; köp- och säljmodeller (planerade marknader), och ”managed care” (HMO), och DRG-baserad finansiering av slutenvården är en del begrepp från denna tid. Under 1990-talet fokuserades intresset på kontroll av den medicinska teknologin. Evidensbaserad medicin och medicinsk teknologivärdering, inkluderande hälsoekonomiska kalkyler blev de nya policyinstrumenten.

Hälsoekonomiska utvärderingar är således kopplade till målet att kontrollera introduktionen av ny medicinsk teknologi. Till en början avsåg dessa studier i mycket liten utsträckning läkemedel, troligen därför att det fanns en speciell myndighet och ett speciellt system för detta. Men nya läkemedel är det främsta uttrycket för introduktion av ny teknologi baserad på medicinsk forskning och utveckling. Därför har en allt större del av arbetet inom området medicinsk teknologivärdering kommit att ligga på läkemedelsområdet, vilket visas av t.ex. de projekt som genomföres av SBU i Sverige och NICE i Storbritannien. Ekonomiska utvärderingar kom också under 1990-talet att i ökad utsträckning till användning vid beslut rörande vilka läkemedels om skulle omfattas av det offentliga subventioneringssystemet.

Eftersom något explicit beslut om subventionering inte behövde fattas i Sverige så kom hälsoekonomiska studier att på ett informellt sätt kopplas till prisbeslutet, först inom Apoteksbolaget och sedan 1993 inom RFV. Beslutet om pris var det som i praktiken avgjorde om läkemedlet skulle vara subventionerat eller inte. Andra kriterier kunde bara användas av regeringen genom explicita beslut om att vissa läkemedel, som i och för sig uppfyllde kriteriet på skäligt pris, skulle undantagas från subventioneringen. Den nya lagstiftningen som skall

gälla från 1 oktober ändrar på detta och ger en möjlighet för den nya myndigheten att fatta beslut om subventionering eller ej, baserat på visa kriterier som anges i lagstiftningen. Kriteriet ”kostnadseffektivitet” introducerar på ett direkt sätt behovet av en ekonomisk utvärdering som underlag för beslutet om subventionering. Det ger naturligtvis också ett behov av att närmare precisera hur dessa studier skall genomföras, presenteras och värderas.

### **Värdet av hälsoekonomisk information i beslutprocesser**

Det finns ett flertal potentiella områden där hälsoekonomiska information kan användas i beslutsprocesser, exempelvis prispförhandlingar, subventioneringsbeslut, behandlingsriktlinjer mm. I vilken utsträckning hälsoekonomisk information idag verkligen används vid olika typer av beslut är dock osäkert. En europeisk studie undersökte användningen av hälsoekonomiska studier vid olika typer av beslut i 9 EU länder<sup>14</sup>. Studien visade att resultat från hälsoekonomiska studier användes i liten utsträckning i olika beslut, trots att det generellt fanns en positiv attityd till användning av hälsoekonomisk information. De olika länderna i studien pekade på ett antal hinder för ökad användning av hälsoekonomiska resultat. Svårigheter att flytta resurser mellan olika sektorer, osäkerhet av sponsorer för de hälsoekonomiska studierna, begränsade budgetresurser, svårigheter att överföra studieresultat till verkligheten samt att studier ofta innehåller för många osäkra antaganden var de främsta hinder som nämndes av de deltagande länderna. Studien visade även att många önskade mer förklaring av den praktiska relevansen av resultat från hälsoekonomiska studier samt mer jämförelser mellan olika hälsoekonomiska studier. Man ansåg dessutom att det fanns för lite kunskaper om hälsoekonomi bland beslutsfattare och önskade därför även mer utbildning i hälsoekonomi.

En liknande svensk studie av beslutskriterier för läkemedelskommittéernas arbete fann snarlika resultat som den europeiska<sup>15</sup>. Man undersökte var kommittéledamöterna fann sin information, vilken information som värdesattes mest och togs mest hänsyn till vid rekommendationer. Man fann att nationella rekommendationer och utvärderingar, exempelvis från SBU eller läkemedelsverket, var de viktigaste informationskällorna. Vidare fann man att den terapeutiska effekten av en behandling och relationen mellan kostnader och effekter var de viktigaste kriterierna vid rekommendationer. Resultaten visar med andra ord att hälsoekonomisk information uppfattas som viktig vid beslut om behandlingsrekommendationer. Dock ger studien ingen information om hur hälsoekonomisk

information faktiskt används vid rekommendationer idag. Slutsatsen kan därmed mycket väl stämma överens med den från den europeiska studien, dvs att hälsoekonomiska aspekter anses som viktiga men att de idag har liten betydelse vid många beslut. Samtidigt är det svårt att tro att de formella och informella kraven på hälsoekonomiska studier, det stora antalet hälsoekonomer som är verksamma inom universitet, myndigheter och industri samt den omfattande vetenskapliga publiceringen av hälsoekonomiska utvärderingar endast skulle ha en marginell inverkan på besluten. Men inflytandet har troligen hittills mera skett genom formuleringen av de relevanta frågorna och acceptandet av kostnadseffektivitet som ett viktigt mål, än genom specifika empiriska studier. Dessa får en ökad betydelse först när de finns relevanta och valida data att basera studierna på, och detta kommer alltid efter utvecklingen av begrepp och metoder. Den framtida utvecklingen kommer därför mycket att styras av tillgången till dessa data. Utvecklingen inom informationsteknologin ger oss ökade möjligheter att ta fram och bearbeta dessa data till rimliga kostnader, men ställer oss samtidigt inför etiska och politiska frågor rörande faktiska eller potentiella konflikter med andra mål än de som rör kostnadseffektiviteten inom sjukvården.

### **Syfte med riktlinjer för hälsoekonomiska studier**

Som nämnts tidigare finns riktlinjer för hälsoekonomiska studier framtagna av ett flertal länder, organisationer, vetenskapliga tidskrifter m.m. Syftet med riktlinjer från myndigheter för subventioneringsbeslut skiljer sig något från riktlinjer med vetenskapligt syfte. Huvudsyftet med riktlinjer från myndigheter är att säkerställa kvaliteten samt underlätta tolkning och jämförelser mellan studier. Riktlinjer från vetenskapligt håll har metodologisk grund med huvudsakligt syfte att förbättra och utveckla kvaliteten på studier.

Riktlinjer för hälsoekonomiska studier som skall användas som underlag för subventioneringsbeslut kan variera från att vara enbart en rekommendation till hjälp för dem som önskar bifoga en hälsoekonomisk analys vid ansökan om subventionering, till att vara formella krav på att hälsoekonomiska analyser skall bifogas och hur dessa skall utformas. Hälsoekonomiska analyser kan även användas som grund för rekommendationer om användning av läkemedel och andra medicinska teknologier, som tex är fallet inom SBU och NICE. I princip skiljer sig inte en hälsoekonomisk analys som underlag för ett subventionsbeslut från en som används som underlag för rekommendationer om användning av en viss teknologi. Skillnaden ligger vanligen i den tid som finns till förfogande för att

genomföra och värdera analysen, och i att en hälsoekonomisk analys inom ramen för en medicinsk teknologivärdering vanligen inte leder fram till ett beslut om ja eller nej. Det handlar i detta fall vanligen om att påverka det medicinska handlandet i en viss riktning och vanligen krävs ett omfattande arbete för att komma från analysresultat till förändringar i riktlinjer för medicinskt handlande eller andra instrument för ”clinical governance”.

Huvudsyftet med användningen av hälsoekonomiska aspekter vid subventioneringsbeslut eller vid rekommendationer av behandlingar är att driva användningen mot kostnadseffektiva behandlingar. Det finns dock flera praktiska problem med att implementera hälsoekonomiska aspekter i de faktiska beslutssituationerna. Den största svårigheten ligger troligtvis i att policybeslut om kostnadseffektiva behandlingar tas på populationsnivå medan läkare tar sina beslut på patientnivå, vilket leder till intressekonflikter. Ett annat problem är brist på kompetens inom det hälsoekonomiska området, vilket kan göra det svårt för industrin att producera och svårt för myndigheter att värdera ekonomiska utvärderingar <sup>16</sup>.

Andra aspekter, som är särskilt viktiga för mindre länder som Sverige, är i vilken grad man kan kräva att hälsoekonomiska analyser ska anpassas till svenska förhållanden. Det är svårt att kräva fullständiga svenska analyser, där alla uppgifter som används är hämtade från svenska förhållanden. Samtidigt måste studierna vara tillräckligt anpassade för svenska förhållanden för att kunna ge svar på hur effekterna blir av användningen av en behandling i Sverige. En viktig aspekt vid tolkning av hälsoekonomiska resultat i Sverige och andra länder är därför huruvida resultaten är överförbara mellan olika länder.

### **3 Användning av ekonomiska utvärderingar**

Ekonomiska utvärderingar används i ett flertal länder vid rekommendationer och subventionering av läkemedel. Nedan följer en beskrivning av användandet i ett antal länder.

#### **4**

##### *Australien*<sup>3 17-25</sup>

Australien var första landet som införde krav på och riktlinjer för hälsoekonomisk dokumentation vid subventioneringsbeslut. I Australien är The Australian Pharmaceutical

Benefits Scheme (PBS) ett försäkringsprogram som ersätter apotek för kostnader för de subventionerade läkemedlen. Subventioneringsbeslut i Australien är skilt från godkännandeprocessen och PBS bestämmer därmed endast om ett läkemedel ska ingå i subventionering eller ej. När en tillverkare vill få en produkt inkluderad på listan över subventionerade läkemedel ska en ansökan lämnas in enligt de framtagna riktlinjerna. Riktlinjerna innehåller, vid sidan av de vanliga kraven på effekt, säkerhet mm, även krav på ekonomiska utvärderingar, vilket har varit en del av PBS krav sedan 1993. Ansökningar om subventionering lämnas till The Department of Health and Aged Care (DHAC), vilka därefter gör en noggrann granskning av ansökningarna. Granskningen innebär bl.a. en genomgång av litteraturen för att se så att inga relevanta studier har förbisetts, kontroll av utförda analyser och dess resultat samt verifiering av kostnader och modeller.

Ansökan, tillsammans med granskningen av DHAC, utvärderas sedan av en ekonomisk expertkommitté (ESC) bestående av epidemiologer, hälsoekonomer, biostatistiker samt representanter från myndigheter och industri. ESC berömmar om de presenterade data stöder de av tillverkarna påstådda kliniska och ekonomiska effekterna. Rapporten från ESC används sedan av Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), som är ansvariga för att ge rekommendationer till den federala hälsoministern om vilka läkemedel som ska subventioneras. PBAC tar vid sina rekommendationer även hänsyn till andra faktorer än de hälsoekonomiska, som exempelvis behovet av läkemedlet, betydelse och prevalens av indikationen för läkemedlet, tillgänglighet samt jämlikhetsaspekter. PBAC avgör även vilka indikationer ett subventionerat läkemedel får ha och kan begränsa subventionering till utvalda indikationer eller patientgrupper. De slutgiltiga besluten om subventionering tas vanligtvis av hälsoministern men kan även tas av kabinettet om försäljningen förväntas bli mer än \$10 miljoner per år. Utvärderingarna av PBAC görs av interna utredare eller med hjälp av externa forskare/konsulter. Företagen har möjlighet att rådgöra med PBAC om utförandet av utvärderingarna, exempelvis med frågor rörande jämförelsealternativ. Just denna fråga om vilka jämförelsealternativ som ska användas i studierna har i utvärderingar av Australiens system visat sig vara ett av problemområdena som tillverkare har uppmärksammat. Ett annat problemområde är vilka data som används i analyserna, kliniska studier är att föredra men finns inte alltid att tillgå. Trots problemen att hitta relevanta kliniska studier vill myndigheten i Australien betona vikten av att använda dessa källor, jämfört med att använda observationsstudier eller expertutlåtande. Orsaken är att det lättare kan förekomma bias i observationsstudier samt att expertutlåtande är svåra att värdera. Detta gjorde även att

myndigheterna lade mer vikt vid att kliniska studier ska användas i den revision av riktlinjerna som gjordes 1995.

Det sista steget i den Australiensiska processen är prispförhandlingen. I ansökan ska tillverkaren ange vilket pris den anser att produkten ska ha och även göra sina ekonomiska utvärderingar utifrån detta pris. Prisnivån som angivits och använts i de ekonomiska analyserna påverkar det slutgiltiga priset i stor utsträckning. Dock tas även hänsyn till andra aspekter, såsom internationella prisnivåer. När ett läkemedel är godkänt placeras det på listan över subventionerade läkemedel, den s.k. Schedule of Pharmaceutical Benefits. Handläggningstiden från inlämnande av en ansökan tills läkemedlet är med på subventioneringslistan är omkring 32 veckor, varav utvärderingsprocessen tar ca 11 veckor. Resterande tid används för administration, prispförhandlingar m.m.

En analys av de ansökningar som lämnats in till de Australiensiska myndigheterna mellan 1994 och 1997 visade att 326 ansökningar hade inkommit, varav 182 var ansökningar för subventionering av nya läkemedel. Av de 326 ansökningarna fann man att 127 stycken innehöll allvarliga brister i någon mening. En annan analys visade att av 142 insända utvärderingar var 27 % (38 st) kostnadsminimeringsanalyser (CMA), 44 % (63 st) kostnadseffektanalyser (CEA). 2 av CEA studierna var kostnadnyttoanalyser (CUA). De resterande var ofullständiga utvärderingar.

Utvärderingar av effekterna av riktlinjerna i Australien är få. Detta beror dels beror på att de insända analyserna inte är offentliga och dels på att införandet av riktlinjer och krav på ekonomiska utvärderingar endast var en formalisering av ett redan verkande system. En utvärdering av Australiens system publicerad 1996, ca 4 år efter införandet av riktlinjer och krav på hälsoekonomiska studier, visade på både positiva och negativa erfarenheter från myndigheter och läkemedelsindustri. En av de positiva erfarenheterna var en ökad dialog mellan myndigheter och industrin. Däremot såg industrin en del ekonomiska och tidsmässiga problem med att utveckla bra hälsoekonomiska studier för att understödja pris- och subventioneringsansökningar. Ett annat problem var att data från kliniska studier ofta inte innehåller tillräckligt med information för hälsoekonomiska utvärderingar och har inte heller alltid de jämförelsealternativ som krävs av myndigheterna. Långa handläggningstider sågs även det som ett problem samt att myndigheterna ibland ansågs ta för mycket hänsyn till kostnader och budgetpåverkan, trots att man sagt sig använda ett socialt perspektiv vid

beslutsfattandet. Synpunkter från de Australiensiska myndigheterna var framförallt att det är viktigt att fundera över kvalitetsnivån på de data som används i ekonomiska utvärderingar. Randomiserade kliniska studier är oftast att föredra men är inte alltid möjligt att använda och det är därför viktigt att fundera över validiteten i de källor som används som substitut för randomiserade studier.

### *Kanada*<sup>7 9 21 22 26-29</sup>

Kanada var det andra land efter Australien som utvecklade riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av medicinska teknologier. Under 1993 startades en process som resulterade i en första version av riktlinjer för ekonomiska utvärderingar. Dessa riktlinjer publicerades i november 1994 och var de första nationella riktlinjerna i Kanada (provinsen Ontario hade strax innan dess publicerat egna liknande riktlinjer). The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) fick i uppdrag att underhålla och regelbundet uppdatera riktlinjerna. Under 1996 startades även ett arbete med att uppdatera de Kanadensiska riktlinjerna. Arbetet utfördes av en kommitté bestående representanter från universitet, myndigheter och företag med bakgrund inom hälsoekonomi, farmaci och medicin.

De Kanadensiska riktlinjerna hade ett bredare och mer metodologiskt inriktat syfte än de Australiensiska och var avsedda för ett flertal användare inom företag, myndigheter och andra institutioner. Riktlinjerna var till att börja med endast avsedda som bas i de ekonomiska utvärderingar som beställdes av CCOHTA, men har sedan dess fått vidare betydelse. CCOHTA gör egna interna utvärderingar av medicinska behandlingar, men ger även externa grupper i uppdrag att göra sådana utvärderingar. Utvärderingarna av CCOHTA ligger i första hand inte till grund för beslut om subventionering eftersom det inte finns något nationellt subventioneringssystem eller nationella krav på ekonomiska utvärderingar vid subventioneringsbeslut i Kanada. Varje provins har sin egen organisation och utformning av system för subventionering av läkemedel. På senare tid har dock flera provinser i Kanada infört krav eller starka rekommendationer att tillverkare av läkemedel ska bifoga ekonomiska utvärderingar vid subventioneringsansökningar. Även om provinserna är måna om att behålla sina rättigheter att själv bestämma vilka krav på dokumentation man ska ha, så har de flesta provinser accepterat CCOHTAs riktlinjer som en gemensam mall för ekonomiska

utvärderingar. Krav på ekonomiska utvärderingar ställs även av en del privata försäkringsbolag och hälso- och sjukvårdsinstitutioner i Kanada.

Alla provinser i Kanada utformar sina egna krav och metoder för att subventionera läkemedel och för närvarande har provinserna Ontario och British Columbia krav på ekonomiska utvärderingar vid subventioneringsbeslut. I Kanadas största provins, Ontario, finns Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index, som listar subventionerade läkemedel och läkemedel som är utbytbara. The Drug Quality and Therapeutics Committee (DQTC) är en rådgivande expertgrupp som utvärderar ansökningar om subventionering och ger råd till hälsoministeriet i Ontario om läkemedel bör subventioneras eller ej. DQTS tar i sina utvärderingar hänsyn till aspekter som effektivitet, säkerhet och kostnadseffektivitet. Det finns i princip krav på att bifoga ekonomiska utvärderingar för alla läkemedel, vilket i praktiken innebär att tillverkarna antingen måste bifoga en sådan utvärdering eller motivera varför de anser att det inte behövs. DQTS ger även rekommendationer om utbyte mellan generiska produkter. DQTS består av representanter med bakgrund inom bl.a. medicin, apotek, farmakologi, hälsoekonomi, epidemiologi. I sitt arbete tar DQTS hjälp från externa konsulter/granskare för att göra utvärderingarna. Läkemedelssubventioneringen i Kanada består av ett flertal olika nivåer. I högsta nivån kan läkemedel förskrivas med subventionering av alla läkare utan restriktioner, medan läkare måste göra en skriftlig ansökan till hälsoministeriet om subventionering av läkemedel i lägsta subventioneringsnivån<sup>30</sup>.

En utvärdering av 95 subventioneringsansökningar till myndigheten i Ontario mellan 1996 och 1999 visade att 7 av ansökningarna inte innehöll någon ekonomisk utvärdering. Av de 88 ansökningar som innehöll ekonomiska utvärderingar, fann man att 45 % hade använt ett olämpligt jämförelsealternativ, 61 % saknade känslighetsanalyser och 73 % använde hälso- och sjukvårdsperspektiv istället för samhällsperspektiv i analyserna. Utfallen blev att 74 % av ansökningarna inte rekommenderas för subventionering, 16 % rekommenderades med begränsad subventionering och 9 % rekommenderades med full subventionering.

Prissättning av läkemedel i Kanada sker, till skillnad från subventionering, på nationell nivå. Prissättning av nya läkemedel med förväntat mervärde sker efter jämförelse med priser i andra länder, framförallt Frankrike, Tyskland, Italien, Sverige, Schweiz, Storbritannien och USA

## *Holland*<sup>10,21</sup>

Sedan mitten av 80-talet har man i Holland finansierat ekonomiska utvärderingar av nya viktiga teknologier inom hälso- och sjukvården för att besluta om subventionering av dessa. Ekonomiska utvärderingar har därför legat till grund för beslut om införande av många behandlingsprogram i Holland<sup>30</sup>.

1997 fick the Health Insurance Council i Holland i uppdrag av the Minister of Public Health, Welfare and Sport att utarbeta riktlinjer för hälsoekonomiska studier. Ett av syftena med framtagandet av dessa riktlinjer var att använda ekonomiska utvärderingar vid beslut om subventionering av läkemedel. Det Holländska subventioneringssystemet är baserat på två listor, 1A och 1B, där 1A innebär att ett läkemedel är ekvivalent och utbytbart mot ett tidigare läkemedel. Läkemedel i grupp 1B delas in i de som har ett mervärde jämfört tidigare läkemedel och de som inte har detta. Krav på ekonomiska utvärderingar skulle i början endast finnas för de läkemedel som ansågs ha ett mervärde jämfört mellan existerade alternativa behandlingar.

En förberedande kommitté sattes upp för att formulera ett förslag till riktlinjer. Utformningen av riktlinjerna utgick från de redan framtagna kanadensiska riktlinjerna. Kommitténs förslag remitterades ut till ett flertal instanser både inom och utanför landet. Man diskuterade även förslaget med inblandade intressenter i Holland innan en färdig version kunde sammanställas.

Idag är det inget formellt krav på att bifoga hälsoekonomiska studier i Holland. Sedan 1998 har man en testperiod där man utformar systemet för att utvärdera och använda ekonomiska utvärderingar vid subventioneringsbesluten. Man räknar dock med att ha ett formellt krav från någon gång runt år 2005.

Läkemedel i Holland kan inkluderas i lista 1A med en subventioneringsgräns eller i lista 1B utan sådan gräns. Tillverkarna ska förse myndigheterna med all nödvändig information, vilket innebär uppgifter om exempelvis terapeutiskt värde och effektivitet. Läkemedel som ska inkluderas i lista 1A, och därmed är utbytbara mot tidigare produkter, har inte lika höga krav på dokumentation som andra läkemedel. Ekonomiska utvärderingar är exempelvis inte nödvändigt för denna grupp av läkemedel. Ministeriet bedömer om tillräckligt med information har inkommit, i annat fall får företaget komplettera ansökan. Företagen har också

möjlighet att diskutera ansökningarna med myndigheterna, exempelvis rörande frågor om jämförelsealternativ, datakällor mm. National Health Service Councils (NHSC) utvärderar subventioneringsansökningarna och sammanställer bl.a. en rapport innehållande en värdering av terapeutisk värde, kostnadseffektivitet och övergripande budgeteffekter. Ministeriet tar, efter rådgörande med NHSC, sedan beslut om subventionering och inkludering i någon av listorna.

### *Belgien*<sup>31-33</sup>

I Belgien startade nyligen en ny myndighet för läkemedelssubventionering och arbetssystemet för denna nya myndig är under utveckling. Myndighetshandlingen av läkemedel i Belgien är uppdelat i tre delar: registrering, prissättning och subventionering. Registrering sker av the Ministry of Public Health enligt europeiska direktiv och The federal Ministry of Economic Affairs reglerar prissättningen. Vid prissättningen delas läkemedlen in i kategorierna OTC-läkemedel, icke-subventionerade läkemedel och subventionerade läkemedel. En utvärdering från 1994 visade att 71 % av försäljningen var från gruppen med subventionerade läkemedel, 11 % från den icke-subventionerade gruppen och det resterande från OTC-läkemedel. Ett högsta pris sätts för läkemedel i alla tre kategorier. De subventionerade läkemedlen subventioneras helt eller delvis av det nationella försäkringssystem. Dessa läkemedel tas med på en positiv subventioneringslista som specificerar vilket terapeutisk grupp läkemedlet tillhör, graden av egenavgift samt eventuella krav för subventionering.

Tre kriterier har traditionellt använts för beslut om subventionering i Belgien: den samhällseliga betydelsen av läkemedlet, farmakoterapeutiska aspekter samt priskriterier. Den samhällseliga betydelsen är oklart definierad, men har exempelvis används vid beslut om läkemedel mot HIV. Beslut om subventionering av den nya myndigheten ska baseras på vetenskapliga, ekonomiska och sociala aspekter. Tillverkarna förväntas därmed bifoga dokument över ett läkemedels extra värde i form av exempelvis hälsoekonomiska studier. I den nya subventioneringsmyndigheten kommer representanter för läkemedelsindustrin ingå och syftet med detta är att öka transparensen i myndighetens arbete och beslut. Prissättning av läkemedel sker även fortsättningsvis av ministeriet, men samarbetet med subventioneringsmyndigheten kommer att vara stort. Nya regler införs även för avregistrering

av läkemedel från subventionering, där företagen måste förvarna myndigheten om de avser ta bort ett läkemedel från subventionering.

### *England och Wales*<sup>8 21 22 34</sup>

Sedan april 1999 finns institutet NICE (National Institute of Clinical Excellence) i England och Wales. NICE är en del av National Health Service (NHS) och har som syfte att ge patienter, sjukvårdspersonal och allmänheten pålitliga råd om behandlingar. Råden gäller dels individuella tekniker såsom läkemedel, medicinsk teknik, diagnostik mm, och dels behandling av specifika diagnoser. Utvärderingar från NICE skiljer sig från de utvärderingar som är kopplade till beslut om subventionering i många andra länder eftersom rekommendationer från NICE endast är rådgivande och påverkar inte prissättnings- eller subventioneringsbeslut. NICE arbetar för användning av de bästa metoderna och för snabbare användning av nya bra metoder. De nationella rekommendationerna syftar även till att undvika skillnader i behandlingspraxis i olika delar av landet. Läkemedel kan vara subventionerade även om de inte rekommenderas av NICE, dock är det omvända inte möjligt sedan början av 2002, dvs alla läkemedel som rekommenderas av NICE ska vara subventionerade av myndigheterna. Rekommendationerna från NICE innebär oftast att användningen av en behandling endast rekommenderas till vissa utvalda grupper av patienter.

NICE gör bedömningar utifrån evidensbaserad praxis, baserad på klinisk effektivitet och kostnadseffektivitet. Den kliniska effekten jämförs både med ingen behandling och mot nuvarande praxis. Det finns två rådgivande kommittéer inom NICE, varav en arbetar med tekniska utvärderingar och den andra med kliniska riktlinjer. Department of Health tillsammans med National Assembly for Wales väljer institutets arbetsprogram över vilka behandlingar som ska utvärderas vilket därmed innebär att utvärderingarna inte direkt är kopplade till införandet av nya teknologier. Valen av teknologier som ska utvärderas baseras på huruvida en teknologi förväntas ge stora hälsovinster, förväntas påverka andra hälsorelaterade verksamheter eller om den förväntas påverka hälso- och sjukvårdsbudgeten i stor utsträckning. Man tittar även på om en utvärdering av NICE kan antas tillföra någon värdefull kunskap.

NICE ger i uppdrag att utföra en oberoende genomgång av litteraturen. Utöver denna information tar man även in uppgifter från patientorganisationer, professionella organisationer och tillverkare med intressen i utvärderingarna. I anknytning till detta har NICE publicerat riktlinjer för hur uppgifter från tillverkare och sponsorer ska vara utformade. Riktlinjerna har utformats efter en process av litteraturgenomgång, konsultationer och workshops. Efter att alla uppgifter inkommit till NICE sammanställs resultaten från litteraturgenomgången och de övriga insända uppgifterna till en rapport. Rapporten används av en utvärderingskommitté, som träffas och diskuterar ärendet. Ledamöterna i kommittén består av representanter från patientorganisationer, läkare, hälsoekonomer, statistiker och tjänstemän. De preliminära resultaten remitteras sedan ut och utvärderingskommittén har därefter ett andra möte där remissinstansernas åsikter analyseras innan det slutgiltiga beslutet tas. Hela processen beräknas ta knappt ett år och besluten från kommittén kan överklagas. NICE har hittills utvärderat ca 30 behandlingar och gjort kliniska rekommendationer inom 4 områden. 18 av de första 28 utvärderingarna var utvärderingar av läkemedel och endast en av dessa utvärderingar behandlade ett läkemedel innan det blev tillgängligt på marknaden.

### *Danmark<sup>5 35</sup>*

I Danmark tas beslut om subventionering av läkemedel av the National Board of Health (NBH). Subventioneringsgraden för ett läkemedel bedöms utifrån den gruppen av läkemedel det tillhör och läkemedel kan vara subventionerade enbart för vissa indikationer eller till en viss grupp av patienter. En person med höga läkemedelskostnader (fn 19000 DKR per år för vuxna) kan ansöka om s.k. kronisk subventionering. Subventioneringsgrader på 50 %, 75 %, 85 % och 100 % kan fås och beror på de sammanlagda läkemedelsinköpen under ett år.

Under 1994 fick en grupp hälsoekonomer i Danmark i uppgift att utarbeta en rapport över de senaste metoderna inom ekonomiska utvärderingar och förklara hur ekonomiska utvärderingar kan användas vid subventioneringsbeslut samt vilka problem det kan medföra<sup>5</sup>. Rapporten beskrev och diskuterade ett antal aspekter av ekonomiska utvärderingar, som exempelvis studie design, kostnader och utfallsmått. Ekonomiska utvärderingar var i Danmark inte tänkt att användas vid prissättning av läkemedel, utan endast vara underlag vid subventioneringsbeslut. Till att börja skulle ekonomiska utvärderingar användas för att utvärdera s.k. mee-too preparat och besluta om subventionering för dessa. Senare, efter att

nödvändiga rutiner har tagits fram, är det dock tänkt att även ekonomiska utvärderingar av nya, innovativa läkemedel ska användas vid subventioneringsbeslut. Ekonomiska utvärderingar i Danmark är för tillfället frivilliga för tillverkarna, men myndigheterna har rätt begära sådana om det anses vara nödvändigt. En av orsakerna till att det inte är ett formellt krav är att myndigheterna inte anser sig ha tillräckliga resurser för ett obligatoriskt system.

### *Norge<sup>11 12</sup>*

Finansiering av hälso- och sjukvård i Norge liknar till stor del det svenska systemet. Ett nationellt försäkringssystem täcker pensioner, sjukbidrag, hälso- och sjukvård, läkemedel mm. Man har en högkostnadsskydd där taket för egenavgifter för sjukvård och läkemedel för närvarande är 1450 NOK. Egenavgiften för läkemedel är 36 % av kostnader över 360 NOK. Endast läkemedel för kroniska sjukdomar som behandlas under lång tid, dvs mer än tre månader per år, ingår i subventioneringssystemet. Korttidsbehandlingar med exempelvis antibiotika ingår därmed inte i subventioneringen. Det finns fyra vägar för ett läkemedel att subventioneras i Norge:

A – läkare förskriver läkemedel från en lista över subventionerade läkemedel och förskriver det på en diagnos som läkemedlet är listat på.

B- Läkare gör individuella ansökningar om subventionering. Endast specialister inom relevanta områden kan ansöka om detta. Motivering för användning av andra behandlingar än de rekommenderade kan exempelvis vara att patienten inte svarat på förstahandspreparat.

C- Läkemedel mot spridningsbara sjukdomar, som exempelvis HIV eller tuberkulos.

D- Individuella ansökningar av patienter med höga läkemedelskostnader.

Eftersom de subventionerade läkemedlen måste användas för de utvalda diagnoser för att subventioneras använder man sig två subventioneringslistor, en för godkända grupper av läkemedel och en för godkända indikationer.

Prissättning av läkemedel sker separat från godkännande proceduren, där tillverkarna ansöker om ett högsta pris hos Medicines Control Authority (MCA). Prissättningen baseras vanligtvis på medelpriset av de tre lägsta priserna i Tyskland, Storbritannien, Irland, Holland, Belgien, Österrike, Danmark, Sverige och Finland. Vid prissättning görs ingen utvärdering av kostnadseffektiviteten på läkemedlet. MCA är även den myndighet som är ansvarig för att

inkludera läkemedel i subventioneringssystemet. 1996 inrättades en farmakoekonomisk enhet inom MCA för att svara mot det ökade intresset för ekonomiska utvärderingar. Därefter fick man i uppdrag av Ministry of Health and Social Affairs att ta fram riktlinjer för ekonomiska utvärderingar av läkemedel. En grupp bestående av experter från olika relevanta områden deltog i utformandet av riktlinjerna. Syftet med riktlinjerna var att verka som praktisk vägledning för de som ska utföra de ekonomiska utvärderingarna. En anpassningsperiod föregick det formella krav, som sedan 1 januari i år säger att ekonomiska utvärderingar ska bifogas till ansökningar om subventionering i Norge. Undantag från kravet görs dock för läkemedel med samma aktiva substans som ett tidigare subventionerat läkemedel samt för nya formuleringar där kostnader och effekter inte påverkas av den nya formuleringen.

MCA gör bedömningar och rekommenderar om ett läkemedel eller en indikation ska ingå i subventioneringen, men alla ändringar i subventioneringen måste slutgiltigt godkännas av Hälsoministeriet. Hälsoministeriet kan även överlåta beslut om subventionering till parlamentet.

### *Finland*<sup>36</sup>

Läkemedel och sjukvård i Finland finansieras även den med ett system likt det svenska. Subventioneringen av läkemedel omfattar receptbelagda läkemedel och en del receptfria läkemedel, förskrivna av läkare. Subventioneringssystemet har tre nivåer som bestäms av svårigheten på sjukdomen samt hur viktigt läkemedlet är för behandling av sjukdomen. Vacciner, preventivmedel, läkemedel vid rökningssavvänjning, naturläkemedel och homeopatika ingår inte i subventioneringen.

Tillverkarna ansöker om pris på ett läkemedel hos en prissättningskommitté och ett godkänt pris av denna kommitté är ett krav för att läkemedel ska subventioneras i Finland. Ett beslutat pris är giltigt under 5 år såvida inte läkemedlet innehåller en ny kemisk substans, i detta fall är priset giltigt i 3 år. Tillverkarna måste motivera det pris som föreslås och sedan 1998 är det obligatoriskt att bifoga hälsoekonomiska studier för läkemedel med nya substanser. Även i Finland har man tagit fram riktlinjer för hur de ekonomiska utvärderingarna ska vara utformade.

Generellt är alla berättigade till subventionering av de läkemedel som godkänts och ingår i subventioneringssystemet. För läkemedel i två av subventioneringsgrupperna, de sk speciella eller begränsade subventioneringsgruppen, måste dock patienterna motivera behovet av läkemedlet. I huvudgruppen av subventionerade läkemedel, som täcker ca 70 % av alla läkemedel, subventioneras hälften av läkemedelskostnader över € 8.4. Den generella subventioneringen av vissa nya och dyra läkemedel har dock begränsats, vilket innebär att patienterna även där måste motivera sitt behov för läkemedlet. I denna grupp ingår exempelvis läkemedel mot Alzheimers sjukdom, interferon-beta mot MS samt läkemedel mot impotens och fetma. Det finns även en speciell subventioneringskategori för personer med svåra och kroniska sjukdomar, där man kan få 100 % eller 75 % subventionering. Vid beslut om inkludering av läkemedel i de speciella subventioneringsgrupperna tar myndigheterna hänsyn till indikationen för behandlingen, användbarheten av behandlingen samt kostnadseffektiviteten. Man har även en regel som säger att myndigheterna har två år på sig att utvärdera om ett läkemedel ska ingå i speciella subventioneringsgrupperna och innan dess kan läkemedel alltså inte ingå dessa grupper.

### *USA<sup>37</sup>*

I USA finns allmänna riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar, utarbetade inom ramen för U.S. Public Health Service och avsedda att användas inom den federala och delstatliga administrationen. Dessa riktlinjer, utarbetade av en grupp akademiska hälsoekonomer, fokuserar på metodfrågor och har närmast karaktären av en lärobok i hälsoekonomiska utvärderingar.

En väsentligt mera praktisk ansats, med större relevans för en myndighet som skall fatta beslut, utgör riktlinjerna "Format for Formulary Submissions" som utarbetats av AMCP (Academy of Managed Care Pharmacy) och som är avsedda att användas för beslut av en terapikommitté om vilka läkemedel som skall finnas tillgängliga. De är avsedda att underlätta såväl kommitténs beslut genom att materialet organiseras på ett speciellt sätt och informera läkemedelsföretagen om vilka information som de skall lämna. Detta standardiserade format kräver kommunikation och samarbete mellan företagen och sjukvården. Dessa riktlinjer fokuserar på vilka data som är nödvändiga för att ett beslut skall kunna fattas och att den

dokumentation som företas är relevant för beslutsfattaren. Riktlinjerna överlämnar valet av analytisk metod till den som lämnar in ansökan.

## 5 Utformning av riktlinjer

Som nämndes tidigare varierar detaljnivån i riktlinjer mellan olika länder, men det finns ett antal huvudaspekter för hälsoekonomiska utvärderingar som kommenteras i de flesta riktlinjer. Nedan följer en genomgång av några sådana aspekter samt diskussioner om några länders utformningar av sina riktlinjer. En kort sammanställning av huvudaspekterna i några länders riktlinjer finns presenterade i tabell 1 och 2.

### *Perspektiv*

Samhällsperspektiv och hälso- och sjukvårdsperspektiv är de vanligast förekommande perspektiven i hälsoekonomiska analyser. Samhällsperspektiv är bredare och tar hänsyn till alla effekter i samhället och anses därför av många som det bästa alternativet.

Samhällsperspektiv ger möjlighet att utvärdera de totala effekterna av en behandling och tillåter även jämförelser och fördelningar av resurser mellan olika verksamheter i samhället. Det finns dock fördelar med hälso- och sjukvårdsperspektiv eftersom denna budget i praktiken påverkas av läkemedelsanvändningen i de flesta länder.

Riktlinjer i länder som Finland, Holland, Danmark och Norge rekommenderar enbart analyser från samhällsperspektiv. NICE anger att alla hälsoeffekter ska tas med och att kostnader ska värderas från National Health Service och från Personal Social Service medan Portugal, Italien, Kanada och Australien vill att både samhällsperspektiv och hälso- och sjukvårdsperspektiv ska inkluderas i analyserna. Flera länder vill även att resultat presenteras separat på olika nivåer. Exempelvis säger Norges riktlinjer att resultaten ska presenteras med separata poster för kostnader för samhället och kostnader för den nationella försäkringsadministrationen. Kanadas riktlinjer säger att alla studier ska rapportera från samhällsperspektiv men att resultaten även ska brytas ner och presenteras från andra relevanta perspektiv, inkluderat de primära beslutsfattarnas perspektiv. De länder som uppger att man kan välja perspektivet, uppger alla att de valda perspektiven ska motiveras väl.

### *Studietyper*

Det finns fyra huvudtyper av hälsoekonomiska utvärderingar, kostnadsnyttoanalys (CUA), kostnadseffektanalys (CEA), kostnadsintäktsanalys (CBA) och kostnadsminimeringsanalys (CMA). CBA är den metod som i princip bäst kan bidra till optimering av resursanvändning inom hälso- och sjukvård, men det finns metodologiska problem som främst har att göra med värderingen av hälsoeffekter. CUA och CEA värderar inte hälsoeffekter i monetära enheter utan använder icke-monetära utfallsmått. Dessa metoder är de vanligast förekommande studietyperna och även de som oftast nämns i olika riktlinjer. CUA har fördelen att de tar hänsyn till fler hälsoeffekter än de endimensionella utfallsmått som används i CEA. Resultat från CUA går även oftare att jämföra mellan olika typer av behandlingar eller metoder. Det finns dock även nackdelar med CUA, exempelvis diskuteras ibland att CUA diskriminerar äldre och sjuka personer på grund av att de har lägre livskvalitet än unga friska.

Alla länders riktlinjer accepterar CUA och de flesta länder rekommenderar också att CUA används. Holland rekommenderar dock CEA men säger att CUA bör användas då behandlingen förväntas ha stor effekt på patienternas livskvalitet. Norge och Danmark godtar både CEA och CUA, men Norge rekommenderar CEA. Finland, Portugal, Australien och Kanada tillåter att även andra typer av studier används. Kanadas riktlinjer säger t.ex. att CMA kan användas då konsekvenserna är i huvudsak identiska, i annat fall krävs kostnadskonsekvensanalys samt antingen en CEA, CUA eller CBA. Kostnadskonsekvensanalys definieras som en disaggregerad studietyp där kostnader och konsekvenser presenteras var för sig och tolkningarna lämnas till användare och tolkare av studien.

### *Resursanvändning/kostnader*

Identifiering av kostnader påverkas av studiens perspektiv och tidsperiod. Det finns två huvudtyper av kostnader, direkta och indirekta. Direkta kostnader bör motsvara alternativkostnaden, men kostnader för hälso- och sjukvårdsutnyttjande är inte alltid enkelt att värdera på detta sätt eftersom priserna där ofta inte motsvarar alternativkostnaden. De indirekta kostnaderna består främst av produktionsbortfall, vilket kan värderas med två

huvudmetoder: humankapitalmetoden och friktionskostnadsmetoden. Humankapitalmetoden värderar produktionsbortfallet från en medelinkomst under tiden för bortfallet. Denna metod kan kritiserars eftersom den överskattar värdet av produktionsbortfallet på marknader med arbetslöshet. Friktingskostnadsmetoden baserar istället värderingen av produktionsbortfallet på kostnaden för att anställa ny personal för att täcka upp för bortfallet. Intangibla kostnader, i form av exempelvis oro, svedan och värk är en annan typ av kostnader som bör inkluderas, antingen i form av monetär värdering eller som en del av utfallsmåttet.

Direkta kostnader bör alltid inkluderas och de flesta riktlinjerna anger även att val och användningen av de enskilda kostnaderna ska motiveras väl. Holland anger att friktionskostnadsmetoden bör användas för att värdera indirekta kostnader medan Portugal anger att humankapitalmetoden bör användas. Övriga uttalar sig inte om vilket värderingsmetod som ska användas för indirekta kostnader. Australien anger att direkta hälso- och sjukvårdskostnader ska användas och att indirekta kostnader kan inkluderas, med det rekommenderas inte. Danmark och Norge anger att alla kostnader relevanta för hälso- och sjukvårdssystemet, såväl direkta som indirekta, ska inkluderas. Norge anger dock att de indirekta kostnaderna ska presenteras separat. Kanada anger att följande kostnader bör inkluderas: alla direkta medicinska kostnader, kostnader för social service, kostnader på andras sektorer som exempelvis utbildning samt kostnader som drabbar patienten och dennes familj. NICE anger att alla relevanta direkta kostnader ska inkluderas och Finland anger att alla direkta hälso- och sjukvårdskostnader ska användas och möjligen även indirekta kostnader.

### *Utfallsmått*

De icke-monetära utfallsmåtten kan delas in i tre typer: specifika, generiska och nyttomätningar. Specifika mått mäter hur en behandling påverkar vissa delar av patienters hälsa relaterade till sjukdomen eller indikationen för behandlingen. Generiska mått mäter hälsotillstånd hos patienter på samma sätt för alla sjukdomar och kan därmed användas för att jämföra hälsoeffekter i populationer med olika typer av sjukdomar. Nyttomätningar mäter hälsotillstånd hos patienterna med preferensbaserade metoder.

Alla länders riktlinjer godtar kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som utfallsmått vid CUA, men en del länder rekommenderar även andra utfallsmått och andra typer av analyser. NICE och Holland föredrar QALYs medan Finland inte specificerar något utfallsmått. Portugal, Danmark och Australien diskuterar flera mått, bl.a. vunna levnadsår, QALYs och sjukdomsspecifika livskvalitetsmått, och godtar alla dessa mått. Kanada accepterar även monetära mått som betalningsvilja (WTP), men accepterar inte sjukdomsspecifika livskvalitetsmått. Norge anger endast ett effektivitetsmått som är relaterade till analysmetoden ska användas. Flera av länderna diskuterar även att man föredrar information om effektivitet före efficacy.

### *Jämförelsealternativ*

Hälsoekonomiska analyser innebär oftast att man jämför två eller fler behandlingar och undersöker de marginella effekterna mellan de olika alternativen. Jämförelsealternativen har därmed stor inverkan på resultaten och kan därför vara bra att specificera i riktlinjer.

Holland anger att standardbehandlingen som har bevisad effekt ska användas som jämförelsealternativ. Om effektiviteten inte är bevisad hos detta alternativ ska den vanligaste behandlingen användas som jämförelse. Portugal anger tre möjliga jämförelsealternativ: i första hand bör den mest effektiva behandlingen väljas med hänsyn till både klinisk effekt och kostnader, i andra hand bör den mest kliniskt effektiva behandlingen användas och i sista hand nuvarande behandlingspraxis. Finland har liknande krav och anger att man bör jämföra med den behandling man avser konkurrera med. Bästa eller minsta behandlingen föreslås också som jämförelsealternativ. NICE ser gärna att den mest använda och/eller den mest kostnadseffektiva behandlingen används och anger även att de valda jämförelserna ska motiveras. Australien anger att den behandlingen som används av flest patienter i samma terapigrupp ska användas. Norge anger att den vanligaste eller förstahandsbehandlingen ska användas men om utebliven behandling är det vanligaste alternativet trots att det finns en annan behandling, ska man jämföra med både ingen behandling och den behandling som finns tillgänglig. Kanada anger att man ska jämföra med existerande behandlingspraxis samt minsta behandling.

### *Datakällor*

Alla länder anger att data från kliniska studier eller metaanalyser av kliniska studier bör användas. Ett par länder tillägger att det ska vara studier under realistiska förhållanden. Danmark och Norge anger även sekundära data och registerdata som acceptabla.

De flesta riktlinjer diskuterar även vikten av att göra analyser på subgrupper av patienter för att identifiera grupper där behandlingen är mer eller mindre kostnadseffektiv. Holland anger att subanalyser bör göras på olika sjukdomsgrupper, svårighetsgrader samt förekomst av andra sjukdomar. NICE anger att subanalyser bör göras för grupper där resultaten förväntas skilja sig från övriga patientpopulationen. Portugal påpekar att studier ofta inte är designade för att påvisa skillnader mellan subgrupper av patienter och att man därför endast bör göra detta när man i förväg planerat för sådana analyser och har tillräckligt stor patientpopulation för att upptäcka skillnaderna.

Man diskuterar även relevansen av studier gjorda i andra länder än de egna. Finland, Norge och Holland godtar resultat från kliniska studier i andra länder eftersom de anser att det inte är möjligt att kräva studier i de enskilda länderna. Norge anger att det generellt går att använda kliniska data från andra länder förutsatt att man undersökt om de norska behandlingsförhållandena stämmer överens med den kliniska studien. NICE tar inte upp denna fråga, vilket troligtvis beror på att många studier utförs i England och problemet därför inte lika aktuellt stort.

Norge anser dock att ekonomiska data bör bytas ut eller justeras för de norska förhållandena eftersom det kan skilja avsevärt i detta avseende mellan olika länder. Användning av olika enhetskostnader är en källa till variation mellan olika studier och en metod som kan minska denna variation är att ta fram enhetskostnader för vanligt förekommande kostnadsslag. Exempelvis kan man ta fram egna standardkostnader för läkarbesök, produktionsbortfall m.m. som sedan bör användas i hälsoekonomiska analyser för den egna marknaden.

En del riktlinjer tar upp jämlikhetsaspekter vid analyserna, NICE anger t.ex. att eventuella skillnader i hur behandlingen påverkar specifika grupper bör belysas. Kanada anger att antaganden om jämlikhet måste diskuteras i analyserna samt att grupper som vinner eller förlorar på behandlingen ska identifieras.

### *Modellering*

Alla riktlinjer accepterar modellering för att studera effekter över lång tid. Andra motiv för modellering, förutom tidsaspekten, som nämns är när data inhämtas från många olika källor, när det är omöjligt att hämta tillräckligt med data från kliniska studier samt för att analysera effektivitet istället för efficacy. Som ett exempel anger Norges riktlinjer att beräkningsmodeller kan användas när kliniska studier inte har inkluderat ekonomiska data samt för att uppskatta kostnader och utfall över en längre tidsperiod.

### *Diskontering*

Alla länders riktlinjer rekommenderar att både kostnader och effekter diskonteras. Om olika diskonteringsräntor antas för kostnader och hälsoeffekter bör känslighetsanalyser göras för att se effekten av detta. Australien, Kanada, Finland och Portugal rekommenderar 5 % diskonteringsränta som utgångsvärde, Holland anger 4 % som utgångsnivå men också att 0 %, 3 % och 5 % bör användas i känslighetsanalyser. NICE särskiljer sig från de övriga i detta hänseende och anger att kostnader ska diskonteras med 6 % och hälsoeffekter med 1.5 %. Känslighetsanalyser bör även göras med 6 % för båda kostnader och hälsoeffekter samt med 6 % för kostnader och med 0 % för hälsoeffekter. Danmark anger inga specifika värden och Norge anger att diskonteringsräntan ska vara inom området 2.5 % – 5 % och varieras mellan 0% och 8 % i känslighetsanalyser.

### *Känslighetsanalyser*

Alla riktlinjer kräver känslighetsanalyser för att testa stabiliteten i resultaten. Enbart de Holländska riktlinjerna nämner att multivariata analyser, där fler än en variabel varieras samtidigt, är nödvändigt. Australien och NICE anger att värden motsvarande 95 % konfidensintervall för variablerna ska testas.

### *Sammanfattning*

Tabell 1 och 2 visar en kort sammanfattning och jämförelse av huvudpunkterna i några länders riktlinjer. Man kan se att det finns stora likheter mellan dem. En del av de skillnader

som tycks finns mellan länderna i tabellen beror även delvis på att man använder olika uttryckssätt trots att betydelsen i praktiken är den samma.

Tabell 1 Jämförelse av riktlinjer i några länder

	<b>Australien</b>	<b>Kanada</b>	<b>Holland</b>
<i>Perspektiv</i>	Analys från både samhällsperspektiv och hälso- och sjukvårdsperspektiv	Samhällsperspektiv, men effekter även på andra nivåer bör redovisas	Samhällsperspektiv
<i>Studietyper</i>	Rekommenderar CUA, men godtar andra metoder	Vill ha två typer av analyser: en kostnadskonsekvensanalys samt en annan studietyp	Rekommenderar CEA och CUA. CUA rekommenderas framförallt när skillnader i livskvalitet kan förväntas.
<i>Kostnader</i>	Alla direkta kostnader. Indirekta kostnader kan inkluderas men det rekommenderas inte	Alla direkta kostnader, samt relevanta indirekta kostnader	Alla direkta kostnader. Även separat analys med indirekta kostnader, värderade med friktionskostnadsmetoden.
<i>Utfallsmått</i>	Godtar flera mått, QALYs, vunna levnadsår m.fl. Måttet ska passa för behandlingen som analyseras	Godtar flera mått, QALYs, vunna levnadsår mm. Anger även att användning av betalningsvilja (WTP) accepteras	Föredrar QALYs, men andra mått är godtagbara
<i>Jämförelsealternativ</i>	Den mest använda behandlingen i terapigruppen	Existerande behandlingspraxis samt minsta behandling	Standardbehandling som har bevisad effekt eller den vanligaste behandlingen
<i>Källor</i>	Kliniska studier eller metaanalyser	Kliniska studier eller metaanalyser. Jämlikhetsaspekter bör diskuteras och grupper	Kliniska studier eller metaanalyser. Subgruppsanalyser på olika sjukdoms- och

		som vinner och förlorar på behandlingen bör identifieras	patientgrupper
<i>Diskontering</i>	5% på kostnader och effekter som utgångsvärde	5% på kostnader och effekter som utgångsvärde, men även 0% bör analyseras	4% på kostnader och effekter som utgångsvärde, men även 0, 3 och 5%

Tabell 2 Jämförelse av riktlinjer i några länder, fortsättning

	<b>NICE</b>	<b>Norge</b>	<b>Finland</b>
<i>Perspektiv</i>	Alla hälsoeffekter, men kostnader bör analyseras från National Health Services perspektiv	Samhällsperspektiv, men även effekter på andra nivåer bör presenteras	Samhällsperspektiv
<i>Studietyper</i>	CUA eller CEA	CEA, eller CUA om livskvaliteten förväntas påverkas	Rekommenderar CUA, men godtar andra metoder
<i>Kostnader</i>	Alla relevanta direkta kostnader. Produktionsbortfall kan inkluderas om det är betydelsefullt.	Alla direkta och indirekta kostnader relevanta för hälso- och sjukvårdssystemet. Indirekta kostnader ska dock presenteras separat	Alla direkta kostnader relevanta för hälso- och sjukvården, möjligen även indirekta
<i>Utfallsmått</i>	Långtidseffekter på morbiditet och mortalitet	Effektivitetsmått som är relaterat till analysmetoden	Inget specificerat
<i>Jämförelsealternativ</i>	Den mest använda och/eller den mest kostnadseffektiva behandlingen	Den vanligaste eller förstahandsbehandlingen	Mest effektiva behandlingen, med hänsyn till kliniska och ekonomiska

			effekter, av de som man avser konkurrera med
<i>Källor</i>	Kliniska studier eller metaanalyser. Subanalyser på grupper där resultaten förväntas skilja sig	Kliniska studier eller metaanalyser, dock under realistiska förhållanden	Kliniska studier eller metaanalyser,
<i>Diskontering</i>	1,5% för kostnader och 6% för hälsoeffekter	2,5 – 5%, bör varieras mellan 0 och 8% i känslighetsanalyser	5% på kostnader och effekter som utgångsvärde, men även 0%

## 6 Hälsoekonomiska studiers roll i beslutsfattandet

Det är relativt lätt att beskriva de metodologiska kraven på ekonomiska utvärderingar och de riktlinjer som anges för hur studierna skall utformas och vad de skall innehålla. Det är betydligt svårare att beskriva och värdera hur dessa studier utnyttjas i beslutsprocessen och vilken betydelse den hälsoekonomiska utvärderingen har för det slutgiltiga beslutet. I det följande diskutera några frågeställningar kring den roll hälsoekonomiska utvärderingar kan ha för beslutsfattandet, både vad avser process och resultat.

### 1. Hälsoekonomi kontra andra kriterier

En hälsoekonomisk studie kan bara belysa effektiviteten i resursanvändningen. Den ger ingen direkt vägledning vad avser andra kriterier för att erhålla subventionering. Ett läkemedel skulle teoretiskt kunna vara mycket kostnadseffektivt, men ändå inte motivera subventionering, t.ex. därför att priset var så lågt, och användningen så spridd, att subventionering inte behövs för att nå målet om lika tillgänglighet. Det kan också vara så att subventionering inte bedöms motiverad med hänsyn till sjukdomens eller problemets angelägenhetsgrad eller den grupp som drabbas. Jfr Kanada där subventioneringen framför allt gäller de äldre.

Detta problem kan lösas genom att hälsoekonomiska utvärderingar endast begärs och utförs för produkter som uppfyller dessa andra kriterier. Som exempel kan nämnas beslutet att undanta Viagra och Xenical från subventioneringen. Det är viktigt att dessa andra kriterier klart anges, eftersom det annars kan bli oklarheter om vilken roll de ekonomiska utvärderingarna skall spela. Det är olyckligt om de ekonomiska utvärderingarna används för att förhindra subventionering utifrån andra kriterier.

Kopplat till detta är beslut om subventioneringsnivån eller om viss befolkningsgrupp skall ingå eller uteslutas. I många länder är det vanligt att subventioneringsnivån varierar beroende på olika kriterier, t.ex. vilken sjukdom det är fråga om. Hälsoekonomiska studier kan inte användas som underlag för dessa beslut, som måste fattas på andra grunder. Samma gäller beslut om att begränsa subventioneringen till vissa befolkningsgrupper, t.ex. de äldre. Dessa beslut rör utformningen av egenavgifterna och dessa är fastställda efter andra principer. En stor fördel med det svenska systemet är att det inte introducerar de snedvridande konsekvenser som vi kan se i många andra länder, t.ex. att man förskriver den högst subventionerade produkten utan att den är mest kostnads-effektiv eller att man förskriver produkten till en person som är subventioneringsberättigad istället för den som skall använda produkten. I det svenska systemet begränsas dessa snedvridande incitament till den lilla del av befolkningen som har uppnått taket i högkostnadsskyddet.

## 2. Den hälsoekonomiska utvärderingen kan inte sätta priset

Det är viktigt att inse att en hälsoekonomisk utvärdering inte ger riktlinjer för vad som är ett ”skäligt” eller kostnadseffektivt pris. En hälsoekonomisk utvärdering kan bara visa att en viss resursanvändning är kostnadseffektiv, dvs att resultatet eller utfallet (outcome) har en viss relation till kostnaderna. En sådan beräkning utgår alltid från ett visst pris. En ändring av priset kan medföra en ändring av kostnadseffektiviteten, men det är inte möjligt att räkna fram priset ”bakvägen”. Visserligen kan en känslighetsanalys visa vilket maximalt pris som kan tas ut vid en viss indikation givet en viss kostnadseffektkvot, men detta gäller bara på ”marginalen”. Vanligen varierar kostnadseffektiviteten med priset, och syftet med den hälsoekonomiska analysen är att få information om vilka användningar som är kostnadseffektiva vid det givna priset. För en referens till denna diskussion, se Johannesson<sup>38</sup>

### 3. Kostnadseffektiviteten kan inte visas för läkemedlet som sådant

Nära kopplat till ovanstående diskussion är den viktiga förutsättningen att kostnadseffektiviteten inte kan visas för läkemedlet som sådant. Ett läkemedel kan endast visas vara kostnadseffektivt i en viss indikation jämfört med ett explicit alternativ. Ett läkemedel för blodtrycks- eller lipidsänkning med ett givet pris och effekt kommer att ha bättre kostnadseffektivitet för patienter som har stor risk för kardiovaskulära events, hjärtinfarkt eller död, eller stroke eftersom den absoluta riskminskningen blir större. Detta visar av den stora skillnaden i kostnadseffektivitet mellan sekundärprevention och primärprevention<sup>39 40</sup>.

Kostnadseffektiviteten är också beroende av jämförelsealternativet. Ett dyrt läkemedel kan vara kostnadseffektivt om det inte finns någon annan behandling. Men om det finns ett billigare läkemedel med nästan samma effekt, så är det inte säkert att det dyrare läkemedlet är kostnadseffektivt, eftersom det är de extra kostnaderna som skall jämföras med de extra effekterna. Som exempel kan nämnas hypertoni-behandling där diuretika och betablockare är förstahandsmedel, och dyrare läkemedel rekommenderas när de billigare ej är ändamålsenliga på grund av utebliven effekt eller biverkningar. Nya medel för att undvika blodproppar kan visas vara mycket kostnadseffektiva om inga alternativ finns, men jämfört med acetylsalisylsyra, som är billigt och har en säkerställd effekt, är det mycket svårare att visa på kostnadseffektiviteten. Ett tredje exempel är trombolys med TPA som lätt kan visas kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling, men där svårigheterna är stora att visa motsvarande effekt jämfört med det billigare streptokinas<sup>41 42</sup>.

Eftersom läkemedelsutvecklingen går framåt med successiva framsteg är det viktigt att observera valet av jämförelsealternativ i analysen. I praktiken blir det oftast ännu större svårigheter, eftersom det är vanligt att läkemedlen kan användas i sekvenser. Detta problem är speciellt vanligt vid cancerbehandling, där man talar om först linjens, andra linjens etc cytostatika-behandling. Vad som utvärderas är således inte läkemedlet som sådant, utan den optimala kombinationen av olika behandlingar. Detta är ett klassiskt problem, som diskuterats tidigare vid exempelvis utvärderingen av njurdialys och transplantation, där de olika teknikerna är både substitut och komplement. Den ekonomiska utvärderingen kommer således i praktiken ofta att innebära en utvärdering av behandlingstrategier, som innehåller flera olika behandlingar, snarare än enskilda läkemedel.

#### 4. Förväntat värde versus osäkerheten i beräkningarna

De data som används för hälsoekonomiska analyser är alltid förenade med osäkerhet. För kliniska data från randomiserade studier finns det ofta redovisade mått på spridningen och osäkerheten i presenterade data. Epidemiologiska studier kan också i många fall presenteras med fördelningsvariabler för olika data. När det gäller ekonomiska data, som priser och kostnader, redovisas många gånger inga fördelningar, men vi ser en utveckling mot att redovisa också spridningsmått för dessa data. Dessa tre typer av data kombineras ofta i modeller för att det skall vara möjligt att beräkna kostnadseffektiviteten, och resultatet presenteras som en kostnadseffektkvot. Det är naturligt att den som skall värdera resultatet vill ha information om inte bara det förväntade värdet men också osäkerheten i beräkningen.

Det finns två sätt att hantera osäkerheten i data och resultat. Det ena är känslighetsanalys, där olika variabler varieras enskilt eller tillsammans. Exempelvis kan prisets betydelse för kostnadseffektiviteten studeras på detta sätt. Men mer och mer vanligt är att presentera statistiska mått på osäkerheten. Dessa beräkningar, baserade på "boot-strapping" teknik, Monte-Carlo-simuleringar etc är svåra att genomskåda och också att tolka. Ibland presenteras resultatet med en Baysiansk i stället för frekventistisk statistisk ansats. I dessa fall fås ett direkt beslutskriterium, men detta är då beroende av den "primer" som valts som utgångspunkt för analysen.

Hälsoekonomiska studier avsedda för beslut om subventionering har sällan användning för mycket sofistikerade studier av osäkerheten i beräkningarna. När ett beslut måste fattas så är det förväntade värdet som man måste förlita sig till. Enkelhet och transparens är minst lika viktigt som sofistikerad statistisk analys av osäkerheten i beräkningarna.

#### 5. Hälsoekonomi och terapeutiskt ekvivalens – studier och verklighet

Ett problem vid hälsoekonomiska studier är vilka doser etc som skall användas för kostnadsjämförelser. Skillnader i effekt tas vanligen från randomiserade kliniska studier, och det första alternativet är att göra beräkningarna på de faktiska doser som används i studierna. Men det är vanligt att de doser som används i studierna avviker från de som används i den praktiska kliniska verksamheten i Sverige. Vid vetenskaplig publicering så är valet lätt; vi

använder de doser som redovisas i de studier från vilka vi hämtar effektdata. Men vid beslut om subventionering så skall studien vara relevant för den praktiska verksamheten i Sverige. Detta problem är inte ovanligt, framför allt inte när det gäller jämförelser av läkemedel med likartad effekt, t.ex. blodtrycksmedel, lipidsänkare, CoxII-hämmare etc. Ett slutligt svar på frågan kan bara fås efter det att läkemedlen kommit till användning i praktiken. Det är inte meningsfullt för subventioneringsmyndigheten att engagera sig i detaljerade studier av detta, med åtföljande konsekvenser för subventioneringen. Här ligger ansvaret på sjukvården att successivt jämföra och utvärdera de olika alternativen och välja det mest kostnadseffektiva.

## 6. Explicita kriterier för kostnadseffektivitet

För att olika kostnadseffekt kvoter skall kunna jämföras fordras att de har samma definition av kostnad och effekt. Det innebär att sjukdoms-specifika effekter endast kan jämföras för samma sjukdom, t.ex. antalet patienter som blir friska av en viss behandling. Men jämförelsen kan endast göra för de fall läkemedlen har samma effekt. Om ett läkemedel har bättre effekt och samma eller lägre kostnad, så är det klart kostnadseffektivt. Men om läkemedlet har bättre effekt och högre kostnader, vilket torde vara standardfallet eftersom ett företag som utvecklat en bättre metod kommer att försöka få en ersättning för det värde som behandlingen har. Det blir därför nödvändigt med en ”marginalanalys”, där de extra kostnaderna måste jämföras med värdet av att spendera dessa resurser inom något annat område. Det fordras därför ett effektmått som går att jämföra över olika sjukdomar och terapiområden. Det vanligaste effektmåttet för sådana jämförelser är antalet vunna (kvalitetsjusterade) levnadsår.

En fråga som då uppkommer är om myndigheten skall deklarerat vilket högsta värde på ett kvalitetsjusterat levnadsår som kan accepteras. Diskussioner om betalningsviljan för de vunna levnadsår som används i analyserna saknas ofta i hälsoekonomiska studier<sup>43</sup>. När den kanadensiska myndigheten började använda hälsoekonomiska utvärderingar så diskuterades ett ”gränsvärde” på 20 000 kanadensiska dollar. Men detta blev aldrig något officiellt värde. NICE har i sina studier använt ett informellt värde på 30 000 GBP. För interventioner vid MS höjdes detta till 36 000 GBP. I USA används ofta 50 000 USD som ett gränsvärde.

Frågan uppkommer om ett explicit värde skall användas för Sverige. I tidiga svenska studier användes ofta 200000 SEK som gränsvärde, se t.ex. SBU:s hypertoni-studie<sup>40</sup>. I senare studier har värdet ökat upp till 500 000 SEK, se t.ex. Johannesson 2001<sup>44</sup>. Dock bör noteras att detta

högre värde inkluderar kostnader till följd av minskad mortalitet, vilket ökar det genomsnittliga värdet. Samtidigt förändras kostnadseffektiviteten i olika åldersgrupper. Om ett bestämt gränsvärde skall användas så fordras att det preciseras vilka kostnader som skall inkluderas. I princip finns inget som hindrar att flera olika gränsvärden används, t.ex. för olika typer av sjukdomar eller indikationer eller för olika definitioner av kostnaderna. Även om myndigheten väljer att inte ha ett bestämt gränsvärde kommer implicita gränsvärden att kunna observeras efter hand som studieresultat och beslut kan jämföras. Flera faktorer än kostnadseffekt kvoten kan och skall ha betydelse för beslutet, men det ändrar inte det faktum att ett ställningstagande måste tas till frågan om läkemedlet, i den studerade indikationen och det definierade terapeutiska alternativet, är kostnadseffektivt eller inte.

Noteras kan att det är vanligt att läkemedelskommitteer och terapikommitteer använder kostnad per NNT för jämförelser mellan olika läkemedel. Dessa jämförelser har samma problem som de ovan nämnda plus ett stort antal andra som har att göra med hur NNT beräknats och jämförts.

För det flesta läkemedel som registreras finns redan minst en produkt som har samma terapeutiska värde. Det är därför ganska vanligt att man kan jämföra behandlingskosten för en viss effekt, dvs genomföra en kostnadsminimeringsanalys. Vid denna typ av analyser är det inte nödvändigt att värdera effekten, men den ställer samma krav på kostnadsberäkningen att den inkluderar alla relevanta kostnader. Men det är viktigt att inte glömma att denna typ av analys bygger på förutsättningen att effekterna är lika. Vid vissa mindre skillnader kan studien omformuleras till en kostnadskonsekvens analys där skillnaden i kostnad redovisas tillsammans med en lista på olika konsekvenser där läkemedlen skiljer sig åt och som bedöms separat.

## 7 Referenser

1. Schubert F. Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2002;18(2):184-191.
2. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
3. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the pharmaceutical benefits advisory board. Canberra: Commonwealth department of human services and health, 1995.
4. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani L. Guidelines for economic evaluations in Italy: recommendations from the italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug information journal* 2001;35(1):189-201.
5. Alban A, Gyldmark M, Pedersen AV, Sogaard J. The Danish approach to standards for economic evaluation methodologies. *Pharmacoeconomics* 1997;12(6):627-36.
6. Kanavos P, Trueman P, Bosilevac A. Can economic evaluation guidelines improve efficiency in resource allocation? The cases of Portugal, The Netherlands, Finland, and the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16(4):1179-92.
7. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada, 2nd edition. Ottawa: CCOHTA, 1997.
8. Guidance for manufactures and sponsors. London: National Institute for Clinical Excellence, 2001.
9. Kobelt G. *Health Economics: an introduction to economic evaluation*. London: Office of Health Economics, 2002.
10. CVZ. Dutch guidelines for pharmacoeconomic research. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1999.
11. Staten legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/>, 2002.
12. Trommald M, Skancke E, Bjørndal A, Hågå A, Oxman A. Blue Prescriptions: A Program in Transition: <http://www.milbank.org/reports/2001cochrane/blueprescriptions.html>.
13. Jacobs P, Bachynsky J, Baladi JF. A comparative review of pharmacoeconomic guidelines. *Pharmacoeconomics* 1995;8(3):182-9.
14. Hoffmann C, Graf von der Schulenburg JM. The influence of economic evaluation studies on decision making. A European survey. The EUROMET group. *Health Policy* 2000;52(3):179-92.

15. Anell A, Svarvar P. Pharmacoeconomics and clinical practice guidelines. A survey of attitudes in Swedish formulary committees. *Pharmacoeconomics* 2000;17(2):175-85.
16. Paltiel AD, Neumann PJ. Why training is the key to successful guideline implementation. *Pharmacoeconomics* 1997;12(3):297-302.
17. Kemp R, Wlodarczyk J. Australian pharmaceutical pricing guidelines: preliminary practical experience. *Pharmacoeconomics* 1994;5(6):465-71.
18. Gorham P. Cost-effectiveness guidelines. The experience of Australian manufacturers. *Pharmacoeconomics* 1995;8(5):369-73.
19. Henry D, Lopert R. Pharmacoeconomics and policy decisions: the Australian health care system. *Clin Ther* 1999;21(5):909-15.
20. Torrance GW, Blaker D, Detsky A, Kennedy W, Schubert F, Menon D, et al. Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canadian Collaborative Workshop for Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 1996;9(6):535-59.
21. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines--similarities, differences and some implications. *Value Health* 2001;4(3):225-50.
22. Towse A. guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals: Can the UK learn from Australia and Canada? London: Office of Health Economics, 1997.
23. Aristides M, Mitchell A. Applying the Australian guidelines for the reimbursement of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1994;6(3):196-201.
24. Carmine B. Update and evaluation of Australian guidelines. Industry perspective. *Med Care* 1996;34(12 Suppl):DS226-32.
25. Mitchell A. Update and evaluation of Australian guidelines. Government perspective. *Med Care* 1996;34(12 Suppl):DS216-25.
26. Baladi JF, Menon D, Otten N. Use of economic evaluation guidelines: 2 years' experience in Canada. *Health Econ* 1998;7(3):221-7.
27. Glennie JL, Torrance GW, Baladi JF, Berka C, Hubbard E, Menon D, et al. The revised Canadian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):459-68.
28. Anis AH, Gagnon Y. Using economic evaluations to make formulary coverage decisions. So much for guidelines. *Pharmacoeconomics* 2000;18(1):55-62.
29. Anis AH, Rahman T, Schechter MT. Using pharmacoeconomic analysis to make drug insurance coverage decisions. *Pharmacoeconomics* 1998;13(1 Pt 2):119-26.

30. Harris A, Buxton M, O'Brien B, Rutten F, Drummond M. Using economic evidence in reimbursement decisions for health technologies: experience of 4 countries. *Exp Rev of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2001;1(1):7-12.
31. Cleemput I, Kesteloot K. Health technology assessment in Belgium. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16(2):325-46.
32. New reimbursement committee for Belgium. *SCRIP* 2002;2715 january 25th:6.
33. Annemans L, Crott R, De Clercq H, Huybrechts M, Peys F, Robays H, et al. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Belgium. *Pharmacoeconomics* 1997;11(3):203-9.
34. Rovira J. Standardization of the economic evaluation of health technologies. European developments. *Med Care* 1996;34(12 Suppl):DS182-8.
35. Laegemiddelstyrelsen: <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/>, 2002.
36. Rinta S. Pharmaceutical pricing and reimbursement in Finland. *The European Journal of Health Economics* 2001;2(3):128-135.
37. Format for Formulary Submissions: AMCP, October 2000.
38. Johannesson M. Economic evaluation of drugs and its potential uses in policy making. *Pharmacoeconomics* 1995;8(3):190-8.
39. Jonsson B, Johannesson M, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Eur Heart J* 1996;17(7):1001-7.
40. SBU. SBU report :Måttligt förhöjt blodtryck. 1994.
41. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332(21):1418-24.
42. Levi L. Myocardial Infarction - Costs and Benefits of Prevention and Treatments (Dissertation): Linköpings universitet, Tema H, 1992.
43. Anell A, Norinder A. Health outcome measures used in cost-effectiveness studies: a review of original articles published between 1986 and 1996. *Health Policy* 2000;51(2):87-99.
44. Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001;22(11):919-25.