

CAST – Center for Anvendt
Sundhedstjenesteforskning og
Teknologivurdering

Syddansk Universitet
J. B. Winsløvs Vej 9B, 1. sal
5000 Odense C

Telefon: 6550 1000
Fax: 6550 3880

Notat

**Omkostninger ved administration
af biologiske lægemidler**

Oktober 2011

Jan Sørensen

Baggrund

Biologiske lægemidler er genteknologisk producerede lægemidler, udviklet fra levende organismer til at modulere en specifik biologisk proces (Skov and Bendtzen 2008). Lægemidlerne er registrerede til behandling af en række immuninflammatoriske sygdomme herunder kroniske betændelsessygdomme i tarm, hud, led og ryg.

En lang række Cochrane reviews har vist, at gruppen af lægemidler er virkningsfulde i behandling af disse sygdomme og en række internationale medicinske teknologivurderinger har beskrevet de bredere konsekvenser ved deres anvendelse til behandling af forskellige lidelser. Det fremgår dog af disse sammenfatninger, at ikke alle patienter opnår tilstrækkelig effekt af behandlingen med biologiske lægemidler. Andre patienter oplever uacceptable komplikationer og stopper derfor igangsat behandling. Det er derfor hyppig praksis, at patienter i et længerevarende behandlingsforløb afprøver flere forskellige biologiske lægemidler.

De biologiske lægemidler er relativt dyre. Lægemidlerne til et typisk behandlingsforløb er beregnet til at koste mellem 65-140.000 kr. per behandlingsår (Rasmussen et al. 2009). Hertil kommer omkostninger til administration og håndtering af lægemidlerne.

Administration af de biologiske lægemidler kan ske ved indsprøjtning i blodbanen (infusion) (adabacept, infliximab, rituximab og tocilizumab) eller indsprøjtning i underhuden (subkutan) (adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab). Herudover varierer hyppigheden hvormed lægemidlerne administreres og dosering af de enkelte lægemidler. Nogle lægemidler administreres ugentligt, hver anden eller hver 4.-8. uge, andre kun én gang hver 6. eller 12. måned.

Formålet med dette notat er at udvikle en model til at analysere ressourceforbrug og omkostninger i forbindelse med administration og monitorering af forskellige typer biologiske lægemidler.

Notatet anvender en såkaldt "micro-costing" tilgang til at udvikle modeller for omkostningerne ved lægemidlernes administration. Micro-costing er en sundhedsøkonomisk metode, der søger at værdisætte ressourceforbruget, hvor analyseenheden er individuelle patienter. Metoden søger at vurdere omkostningerne af en indsats med så stor præcision som muligt og inkluderer både faste og variable omkostninger, der er relevante for den konkrete problemstilling. Micro-costing søger desuden at inkludere omkostninger, der ikke direkte kan observeres som for eksempel alternativomkostningen (værdien af den næstbedste anvendelse) af apparatur og lokaler. Typisk defineres micro-costing modeller i forhold til en række ressourcehomogene aktiviteter. Med udgangspunkt i disse aktiviteter indsamles relevante empiriske forbrugs- og omkostningsdata, således at det samlede ressourceforbrug og omkostninger kan modelleres.

Nærværende omkostningsanalyse afgrænses til sygehusvæsenets perspektiv. Det vil sige, at analysen kun betragter sygehusvæsenets ressourceforbrug og omkostninger og ikke inddrager patientomkostninger, der måtte opstå ved de forskellige administrationsmodeller – transport- og tidsomkostninger – eller bredere samfundsøkonomiske konsekvenser for eksempel i form af ændringer i patienternes produktivitet på arbejde eller i hjemmet.

Analysen afgrænses snævert til sygehusenes omkostninger ved administration af biologiske lægemidler. Det er således ikke hensigten at beskrive eller sammenligne totale omkostninger ved hele behandlingsforløb. I analysen indgår således ikke omkostninger til indkøb af anvendte lægemidler, og analysen vurderer ikke forskellige modeller for lægemidlernes ordinerede hyppighed og dosering. Det er heller ikke hensigten med analysen at vurdere tilrettelæggelse af behandlingsstrategier med biologiske lægemidler (første og andet valgspræparater) eller vurdere effekt af sådanne behandlingsstrategier.

Teoretisk grundlag

Omkostningerne ved administration af biologiske lægemidler kan defineres som:

$$C_i^{adm} = n_i \sum_j m_{ij} \sum_k q_k p_k$$

hvor

C_i^{adm} : er årlige, gennemsnitlige administrationsomkostninger per patient, der behandles med lægemiddel i

n_i : er det gennemsnitlige antal administrationer per patient af lægemiddel i i behandlingsforløbet første 12 måneder

m_{ij} : er det gennemsnitlige antal aktiviteter j per administration af lægemiddel i

q_k : er det gennemsnitlige antal forbrugte enheder af ressource k per administration

p_k : er enhedsomkostning for ressource k

i : angiver forskellige biologiske lægemidler $i=1..I$

j : angiver forskellige aktiviteter $j=1..J$

k : angiver forskellige ressourcer, $k=1..K$.

Modellen kan gøres diagnose/specialespecifik ved at gøre n_i og m_{ij} diagnose/specialespecifikke.

Den udviklede model forudsætter, at udfaldsområdet for i , j og k defineres, og at der opstilles konkrete bud på talværdier for n_i , m_{ij} , q_k og p_k . I dette notat defineres n_i og m_{ij} i forhold til patienter i behandling med biologiske lægemidler.

Gennemgang af eksempler på tidligere analyser

I mange analyser af ressourceforbrug og omkostninger ved behandling med biologiske lægemidler indgår omkostninger til indkøb af lægemidler som en vigtig ressourcekomponent, men ofte specificeres omkostningerne ved lægemidlernes administration og monitorering af virkningerne ikke separat.

Dette var dog undtagelsen i en dansk medicinsk teknologivurdering af behandling af leddegigt fra 2002, hvor administrationsomkostningerne ved infusion (af infliximab) blev beregnet til omkring 8.500 kr. per behandlingsår, mens introduktion af patienter til subkutan behandling (med etanercept) forudsattes at kræve 2 timers oplæring ved sygeplejerske svarende til 750 kr. per patient (prisniveau 2000) (Sundhedsstyrelsen 2002).

En efterfølgende dansk omkostningsanalyse beregnede administrationsomkostningerne (inklusive indkøb og andet) til 2800 kr. per år for infusionbehandling (med infliximab) og 1170 kr. for subkutan behandling (med etanercept eller adalimumab) (prisniveau 2005) (Rasmussen, Knudsen, Hansen, & Lindkvist 2009).

Der findes også internationale undersøgelser, der har belyst administrationsomkostningerne ved biologiske lægemidler. En tidlig hollandsk omkostningsanalyse af behandling med infliximab og etanercept vurderede personaleomkostningerne ved administration af to biologiske lægemidler i behandling af leddegigt (Nuijten et al. 2001). Ved infusionsbehandling med infliximab i reumatologisk afdeling forudsattes et tidsforbrug for en sygeplejerske på 65 minutter, en reumatolog 5 minutter, en farmaceut 42 minutter og en anæstesiolog med 15 minutter per patient per infusion. Hvis infusionsbehandlingen blev gennemført i en kemoterapeutisk (onkologisk) afdeling, blev der forudsat 80 minutter indsats af en erfaren sygeplejerske, 42 minutter for en farmaceut og 15 minutter for en anæstesiolog. Herudover blev der indregnet omkostninger til linned og vask, handsker og infusionsflasker og -slanger samt laboratorieundersøgelser (C-reaktive protein, ESR, blodtælling, creatinine, leverenzym). Ved behandling med etanercept blev det antaget, at 10% af patienterne ønskede, at den subkutane indsprøjtning blev givet af sundhedspersonalet, mens de øvrige patienter selv foretog alle subkutane indsprøjtninger. Det blev antaget, at de injektioner, der blev foretaget af en sundhedsfaglig person, i gennemsnit ville krævede 22 minutters indsats fra sygeplejerske.

Et andet hollandsk studie af blandt andet medicineringsomkostninger i rutinemæssig praksis anvendte en gennemsnitlige administrationsomkostninger per infliximab infusion på 81€ (610 DKK) per infusion (Kievit et al. 2009) og ingen omkostninger for administration (introduktion eller udlevering) for etanercept og adalimumab.

Fælles for disse omkostningsanalyser er, at omkostningerne ved administration fremstår som en enkelt omkostning. Studierne giver således ikke indtryk af at være gennemført med en metode, der søger at opgøre de mere detaljerede omkostninger (micro-costning).

Der findes dog enkelte eksempler på detaljerede omkostningsanalyser (micro-analyser) omkring administration af biologiske lægemidler (Pierce and Baker 2004), herunder et dansk studie, som dog kun findes rapporteret som conferenceabstrakt (Lausen and Frederiksen 2010).

Model til omkostningsanalyse

Modellen til analyse af administration af biologiske lægemidler er opbygget efter principperne for aktivitetsbaserede omkostningsanalyser (ABC-analyse) (micro-costing). Disse principper indebærer, at en række aktiviteter (defineret som j i den teoretiske model) fastlægges i forhold til indhold og hvilke ressourcer der anvendes (defineret som k i den teoretiske model) i hvilke mængder (defineret som q_k). I fastlæggelsen af aktiviteter lægges der vægt på at medtage aktiviteter, som er:

- 1) klart definerede og klinisk meningsfyldte,
- 2) forbundne med et væsentligt ressourceforbrug samt
- 3) ressourcehomogene.

Der fokuseres på aktiviteter, som gennemføres af det sundhedsfaglige personale (læger, sygeplejersker og sekretærer), og hvor der indgår ressourceforbrug i form af arbejdstid, lokaler, udstyr og utensilier.

Ud fra en beskrivelse af de relevante aktiviteter fastlægges og værdisættes ressourceforbruget som gennemsnitlige omkostninger per gennemført aktivitet ($\sum_k q_k p_k$). Herefter opgøres antallet af forskellige aktiviteter (m_{ij}) og det årlige antal administrationer for hvert lægemiddel (n_i), hvorefter de totale omkostninger (C_i^{adm}) kan beregnes.

I den konkrete analyse vurderes scenarier for de årlige omkostninger ved administration af syv eksisterende biologiske lægemidler, der administreres ved enten infusion eller subkutan indsprøjtning.

Aktiviteter ved administration af biologiske lægemidler (definition af j)

Figur 1 giver et overblik over de forskellige aktiviteter, der kan indgå i forbindelse med administration af biologiske lægemidler. Indholdet af de enkelte aktiviteter er beskrevet nedenfor. Der vil være en ikke ubetydelig variation i de enkelte afdelingers tilrettelæggelse af de forskellige afdelinger, og der vil være variation på tværs af specialer. Derfor vil der både i beskrivelsen og de numeriske forudsætninger være forhold, som ikke fuldstændig reflekterer lokal praksis. Ideen med at udvikle en model er, at det er relativt simpelt at tilpasse modellen til den lokale situation ved at ændre de numeriske forudsætninger.

Figur 1. Aktiviteter ved administration af biologiske lægemidler

Behandling med infusion

- Indledende vurdering ift. biologisk behandling
- Undersøgelse forud for første infusion
- Opfølgende undersøgelse
- Infusion
- Telefonkonsultation
- Laboratorius.
- Røntgen og andre us.

Behandling med subkutan injektion

- Indledende vurdering ift. biologisk behandling
- Undersøgelse forud for første behandling
- Opfølgende undersøgelse
- Introduktion til subkutan behandling
- Medicinudlevering
- Telefonkonsultation
- Laboratorius.
- Røntgen og andre us.

Indledende vurdering i forhold til biologisk behandling

Alle patienter som er kandidater til behandling med biologiske lægemidler vurderes forud for igangsættelsen af behandlingen af en læge med ansvar for ordination af biologisk behandling. Ved den indledende vurdering kontrolleres, at de nødvendige kliniske undersøgelser foreligger, og at der ikke er forhold hos patienten, som kontraindikerer biologisk behandling. Der udføres dokumentation, som omfatter journaldiktat og real-time registrering i klinisk database (fx DANBIO). Undersøgelsen kan ske i almindeligt ambulatorium. Der kan indgå sekretæraktiviteter omkring bookning, modtagelse og dokumentation. Det antages, at aktiviteten er ens for patienter, der ordineres biologiske behandling, som administreres ved infusion og subkutan injektion.

Lægeundersøgelse forud for første infusion

Ved nogle afdelinger gennemføres en lægekonsultation forud for første infusion for at sikre, at relevante undersøgelser foreligger og bekræfter ordinationen. Undersøgelsen kan ske i almindeligt ambulatorium og forudsætter forskellige sekretæraktiviteter.

Opfølgende undersøgelse

Undervejs i behandlingsforløbet forudsættes gennemført en række lægekonsultationer til en løbende monitorering af behandlingsforløbet, heraf kontrol af effekt og potentielle komplikationer. Undersøgelser kan ske i almindeligt ambulatorium og der forudsættes sekretæraktiviteter.

Infusion

Selve infusionen kan ske i et særligt indrettet infusionsrum, som er indrettet med siddeplads(er) til patienter (op til 4 pladser) og arbejdsplads til sygeplejerske (inklusive edb). Nogle afdelinger har indrettet større infusionsrum (med op til 10 pladser), som deles af flere specialer (fx gastroenterologi og reumatologi). I infusionsrummet findes køleskab til opbevaring og område til klargøring af infusionsvæske. Der findes infusionsapparater svarende til antal patientpladser. Reserve infusionsapparater rekvireres fra centralt depot. Infusion kan ske enkeltvist for patienter eller i grupper, hvor flere patienter får samtidig infusion.

Introduktion til subkutan administration

Forud for behandlingsforløb med subkutan behandling introduceres patient (og evt. pårørende) i injektionsteknik, dokumentation, medicinudlevering og særlige forholdsregler for behandlingen. Disse instruktioner gives sædvanligvis af sygeplejersker med særlig erfaring omkring biologiske behandling. Introduktionsforløbet kan tilrettelægges, således at de første subkutane injektioner gives i fællesskab med patient og sygeplejerske de første 1-3 gange. Dette gælder specielt inden for gastroenterologien, hvor den såkaldte "induktionsbehandling" omfatter de første 3 injektioner i ambulatoriet, og som danner grundlag for at vurdere effekt af behandling og videre plan. Enkelte patienter ønsker hjælp til de subkutane injektioner, men det vurderes kun at gælde for forholdsvist få patienter.

Udlevering af lægemidler

Subkutane lægemidler udleveres til patientens egen administration. Sygeplejersker på ambulatorieafsnittet forestår sædvanligvis udleveringen. Patienten får lejlighed til at spørge om særlige forholdsregler, og der kontrolleres for bivirkninger og komplikationer. Udleveringen dokumenteres.

Telefonkonsultation

Patienter opfordres til at tage telefonisk kontakt til afdelingen, hvis der opstår tvivlsspørgsmål om behandlingen, bivirkninger eller hvis patienten har fået feber eller infektioner, der kan indikere en pause i den biologiske behandling. Hovedparten af disse telefonkonsultationer gennemføres af sygeplejersker, som kan tage opfølgende kontakt til en læge.

Sekretæraktiviteter

Omfatter indkaldelse, bookning og koordination af undersøgelser og infusioner, klargøring af journaler og journalskrivning efter diktat, samt dokumentation i relevante databaser. Nogle afdelinger har indført elektronisk journaldiktat, hvilket reducerer behovet for sekretærfunktioner.

Laboratorieundersøgelser

Laboratorieundersøgelser rekvireres forud for behandlingsstart og omfatter tuberkulosescreening, hepatitisscreening B & C, reumafaktor, anti-CCP, ANA, anti-DNA, almindelig blod- og urinanalyse. Herudover rekvireres laboratorieundersøgelser ca. hver 8. uge for at monitorere behandlingseffekter.

Røntgenundersøgelser

Der foretages røntgenundersøgelser af thorax (blandt andet for at udelukke tuberkulose) forud for behandlingsstart. I reumatologisk behandling kan der endvidere tages røntgenundersøgelser af højere og venstre hånd og fod. Behandlingen afsluttes ofte med en tilsvarende undersøgelse for at fastlægge, at betændelsesstilstanden er tilstrækkeligt reduceret.

Ressourcer (k)

Modellen simplificeres ved at definere et begrænset antal ressourcer, der indgår i modellen. Der anvendes tre personaleressourcer: lægetid, sygeplejetid og sekretærtid. Lægetid defineres som overlægetid, men kunne ændres til at omfatte speciallægetid, evt. afdelingslægetid. Sygeplejersketid defineres som en erfaren og rutineret sygeplejerske med special træning. Sekretærtid defineres som rutineret sekretær, der arbejder fast inden for ambulatoriet og har erfaring med patientbooking, modtagelse, koordination, registrering og dokumentation.

Lokaler indgår også som en nødvendig ressource. Der afgrænses til almindelige ambulatorielokaler (undersøgelsesrum) og infusionsrum samt modtagelse og ventearealer. Der beregnes dog ikke selvstændige omkostninger for modtagelse og ventearealer.

Særligt apparatur, der er nødvendig for lægemidlernes administration, indgår som nødvendige ressourcer. Der er blandt andet tale om dråbetællere og særlige indretninger af infusionspladser (specielle hvilestole mv.).

Utensiler omfatter forbrugsartikler, der er nødvendige for lægemidlernes administration, og omfatter infusionssæt, venflon, slanger, filtre, svaps og plaster/tape.

Laboratorie- og laboratorieundersøgelser omfatter de test, som er nævnt tidligere.

Enhedsomkostninger (p_k)

Enhedsomkostninger bør ideelt fastlægges ud fra en alternativomkostningsbetragtning. Det vil sige, at ressourcerne værdisættes ud fra værdien af den næstbedste anvendelse. Det betyder konkret, at hvis ressourcerne ikke blev anvendt til administration af biologiske lægemidler, så kunne de anvendes til anden patientbehandling. Alternativomkostningen er værdien af den anden patientbehandling.

I praksis er alternativomkostninger vanskelige at fastlægge og derfor anvendes nominelle enhedsomkostninger, der nogenlunde svarer til markedsværdien af de forskellige ressourcer. For personaletid svarer det til en beregning af timeomkostningen ud fra forudsætninger om personalegruppernes bruttoløn omkostning. For lokaler anslås omkostningen ud fra en anslået markedsværdi af tilsvarende faciliteter inklusiv fællesarealer og tekniske indretninger.

For udstyr foretages en beregning af enhedsomkostninger ud fra apparaturets anskaffelseskost, levetid, vedligeholdelsesomkostninger og årligt brug. Enhedsomkostningen for utensiler (engangsmaterialer) fastlægges ud fra indkøbspris med tillæg af hospitalets håndtering.

Den konkrete beregning af enhedspriser er baseret på tilgængelige, aktuelle oplysninger.

Personaletid omkostningsfastsættes ud fra gennemsnitlige bruttoløn omkostninger for tre personalegrupper: overlæge (evt. afdelingslæge), erfaren sygeplejerske og erfaren sekretær. Oplysninger om bruttoløn indhentes fra det fælleskommunale lønkontor. Der forudsættes en årlig arbejdstid på 1554 timer (52 uger @ 37 timer – 6 ugers ferie (@ 37 timer), 10 søgnehellidage @ 7,4 timer og 10 andre fraværsdage @ 7,4 timer). Det forudsættes, at andelen af arbejdstid, der vedrører direkte patientbehandling, omfatter 50% for læger og 75% for sygeplejersker og sekretærer. Arbejdstid, som ikke er relateret direkte patientbehandling, antages at vedrøre opgaver i forbindelse med generel administration, møder, undervisning og andet fravær. Tabel 1 viser de beregnede timeomkostninger for sundhedsvæsenets personale.

Tabel 1. Antagelser om enhedsomkostninger for personale

Ressource	Gns. årsbruttoløn (2010)	Enhedsomkostning kr/time
Overlæge	915 kkr.	1178 kr./time
Afdelingslæge	860 kkr.	1107 kr./time
Sygeplejerske	421 kkr.	361 kr./time
Lægesekretær	365 kkr.	313 kr./time

Kilde: Data om bruttoløn er indhentet fra Det Fælleskommunale Løndatakontor, Overenskomststatistik for kommuner og regioner, 2010, tabel 5 (buttoårsløn) (www.fldnet.dk).

Lokaleomkostninger er vanskelige at fastlægge. I det konkrete tilfælde tages udgangspunkt i nationale nøgletal for omkostninger per nyopført kvadratmeter sygehus, som ligger i størrelsesordenen 20-25.000 kr. per m². Med antagelse om en levetid på 20 år og 3% årlig diskonteringsrate beregnes den årlige kvadratmeterpris til 1350-1700 kr. Ambulatorier forudsættes at have daglige åbningstider fra kl. 8-16 i ca. 48 uger (10 søgnehellidage og 2 ugers ferielukning) svarende til 1920 årlige åbningstimer. Med 75% lokaleudnyttelse kan den gennemsnitlige kvadratmeterpris fastlægges til 0,70-0,90 kr. per time.

Sædvanlige undersøgelsesstuer i ambulatorium forudsættes at have en størrelse på 15 m² og blive udnyttet ca. 75% af åbningstiden. Omkostningen per time beregnes således til 14-18 kr.

Infusionsstuer forudsættes at være 30 m² store og blive udnyttet 50% af åbningstiden. Omkostningen per time beregnes således til 42-53 kr.

Apparatur og udstyr omkostningsfastsættes ud fra udstyrets indkøbspris inklusiv installation og afprøvning. Indkøbsprisen amortiseres ud fra forudsætninger om forventet levetid og 3% årlig diskonteringsrate. Hertil kommer årlige omkostninger til vedligeholdelse og reparation, der forudsættes at omfatte 10% af indkøbsprisen. Det forudsættes, at apparaturet benyttes i ambulatoriets åbningstid og udnyttes omkring 30% af åbningstiden. I infusionsstuen er der tale om dråbetæller, apparatur til måling af blodtryk og kropstemperatur. Disse apparater vurderes at koste 5000 kr. og have en levetid på 2 år. Omkostningen hertil beregnes til 0,23 kr. per time. Infusionsstuen skal desuden være indrettet med egnede lænestole, som vurderes at koste 25.000 kr. per styk og have en levetid på 8 år. Omkostningen beregnes til 1,35 kr. per time.

Utensilier forudsættes indkøbt via centrale indkøbsaftaler og omkostningsfastlægges med udgangspunkt i indkøbsprisen. Hertil tillægges 20% til omkostningerne i forbindelse med sygehusets bestilling, modtagelse, håndtering og bortskaffelse.

Serviceydelser fra andre afdelinger herunder laboratorieprøver og røntgenundersøgelser fastlægges med udgangspunkt i en afregningstakst for den pågældende ydelse.

Ressourceforbrug ved aktiviteter (q_k).

Det gennemsnitlige tids- og ressourceforbrug for de enkelte aktiviteter fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Ressourceforbrug ved forskellige aktiviteter per patientbehandling (gennemsnit for alle patienter)

	Lægetid [minutter]	Sygeplejersketid [minutter]	Sekretær [minutter]	Lokale	Forbrug [kr.]
Indledende vurdering	30-60		10-20	amb.rum	
Opfølgende lægeus.	20-30		10-20	amb.rum	
Infusion abatacept		90	10	infusionsrum	250
Infusion infliximab:					
1-4 gang		180-240	10	infusionsrum	250
5-10 gang		90-120	10		
11+ gang		75-90	10		
Infusion rituximab		300	10	infusionsrum	250
Infusion tocilizumab		90	10	infusionsrum	250
Intro. til subkutan beh.		90-120	10	amb.rum	
Medicinudlevering		5-20		reception	
Telefonkonsultation	3	5-10	5-10		
Start laboratorieus.					1500
Opfølg. lab.us.					50
Røntgenus.					500

Gennemsnitlige antal aktiviteter per behandlingsår (m_{ij})

I Tabel 3 fremgår modellerede hyppigheder af de enkelte aktiviteter i forhold til de forskellige biologiske lægemidler. Antallet af aktiviteter vedrører det gennemsnitlige antal aktiviteter i løbet af de første 12 måneder af et behandlingsforløb.

Tabel 3. Eksempel: Aktiviteter i forbindelse med behandling med biologiske lægemidler (første år)

Behandling med	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab
Adm. måde	infusion	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	infusion	infusion	infusion
Adm. frekvens	uge 0, 2, 4 og herefter hver 4. uge	hver 2. uge	daglig	uge 0, 2, 4 og herefter hver 2. uge	hver uge	hver måned	uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge	uge 0, 2 og uge 26 og 28	hver 4. uge
Antal kontakter (beh.) første år	14	6 (26)	6 (365)	6 (26)	6 (52)	12	6-8	4	13

Gennemsnitligt antal per patient i 12 måneders behandling

Indledende lægeus.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Opfølgende lægeus.	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Infusion abatacept	14								
Infusion infliximab:									
1-4 gang							4		
5-10 gang							2-4		
11+ gang							0		
Infusion rituximab								4	
Infusion tocilizumab									13
Intro. til subkutan beh.		1	1	1	1	1			
Medicinudlevering		6	6	6	6	6			
Telefonkonsultation	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Start laboratorieus.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Opfølg. lab.us.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Røntgenus.	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Kilde: Danbio årsrapport 2010 (række 1-3)

Resultater

Tabel 4 viser de årlige omkostninger ved de enkelte aktiviteter og de samlede administrations- og monitoreringsomkostninger for de første 12 måneder af de specificerede behandlingsforløb.

I denne beregning er det forudsat, at alle infusioner sker enkeltvis, således at tidsforbruget til planlægning og gennemførelse af infusionen svarer til tidsforbruget for infusionssygeplejerskens indsats.

I Tabel 5 er det forudsat, at infusioner sker i grupper, hvor en sygeplejerske kan varetage infusion til fire patienter samtidigt. Dette forudsættes at indebære en omkostningsreduktion til $\frac{1}{4}$.

Figur 2 og Figur 3 illustrerer variationen i de modellerede administrationsomkostninger ved forudsætninger om henholdsvis enkeltvis infusion og gruppeinfusion med samtidig infusion af fire patienter.

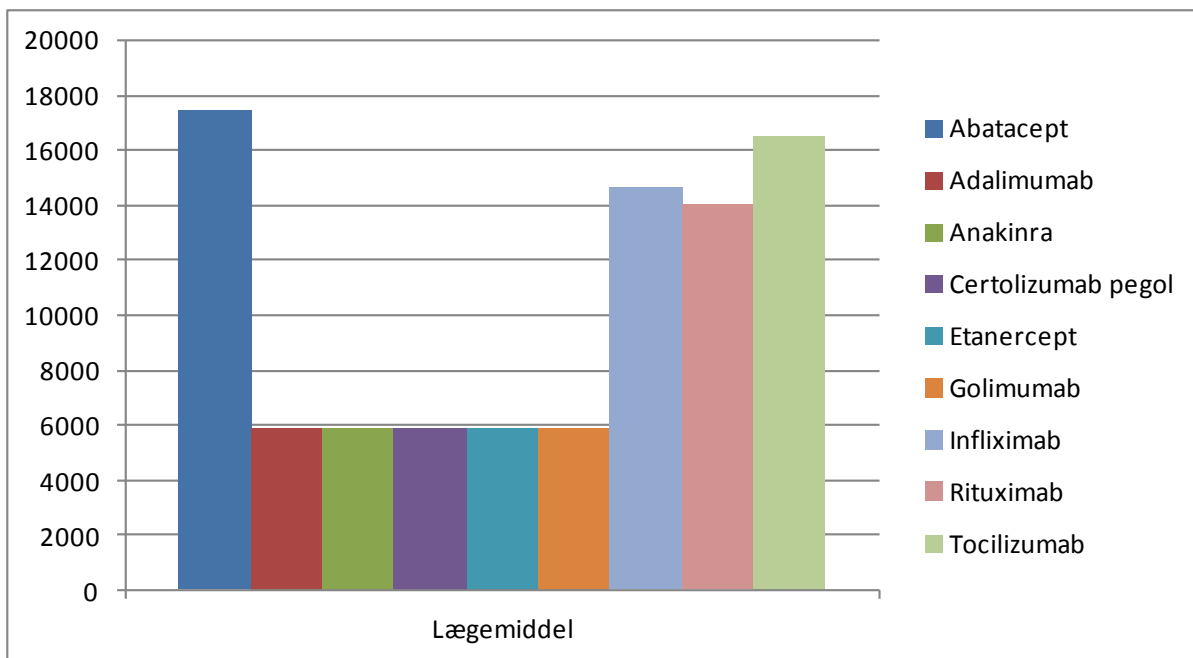
Tabel 4. Årlige administrationsomkostninger ved behandling med biologiske lægemidler med forudsætning om enkeltvis infusion (kr.)

	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab
Adm. måde	infusion	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	infusion	infusion	infusion
Inkl. vurdering	875	875	875	875	875	875	875	875	875
Opfølgende lægeus.	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153
Infusion abatacept	12.952	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion infliximab:									
1-4 gang	-	-	-	-	-	-	7.023	-	-
5-10 gang	-	-	-	-	-	-	3.087	-	-
11+ gang	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion rituximab	-	-	-	-	-	-	-	9.515	-
Infusion tocilizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	12.027
Intro. til subkutan beh.	-	1.029	1.029	1.029	1.029	1.029	-	-	-
Medicinudlevering	-	361	361	361	361	361	-	-	-
Telefonkonsultation	298	298	298	298	298	298	298	298	298
Inkl. lab.us.	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500
Opfølg.lab.us.	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Røntgenus.	500	500	500	500	500	500	500	500	500
I alt	17.477	5.915	5.915	5.915	5.915	5.915	14.635	14.040	16.552

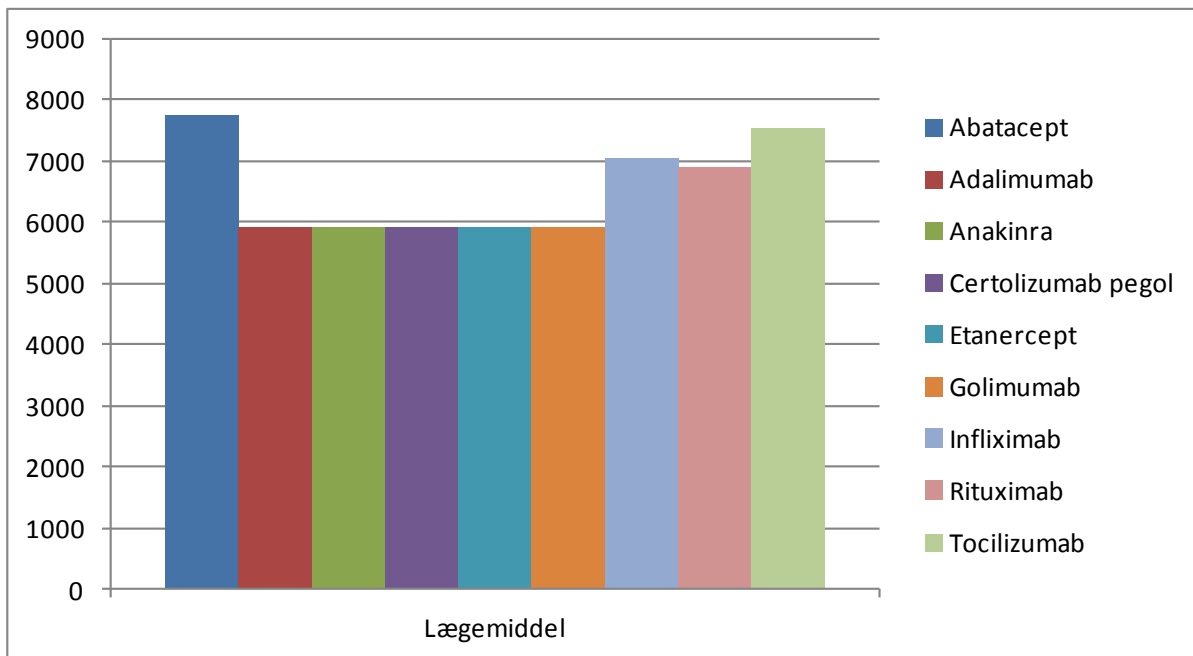
Tabel 5. Årlige administrationsomkostninger ved behandling med biologiske lægemidler med forudsætning om gruppe infusion (4 patienter samtidigt) (kr.)

	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab
Adm. måde	infusion	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	infusion	infusion	infusion
Indl. vurdering	875	875	875	875	875	875	875	875	875
Opfølgende lægeus.	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153
Infusion abatacept	3.238	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion infliximab:									
1-4 gang	-	-	-	-	-	-	1.756	-	-
5-10 gang	-	-	-	-	-	-	772	-	-
11+ gang	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion rituximab	-	-	-	-	-	-	-	2.379	-
Infusion tocilizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	3.007
Intro. til subkutan beh.	-	1.029	1.029	1.029	1.029	1.029	-	-	-
Medicinudlevering	-	361	361	361	361	361	-	-	-
Telefonkonsultation	298	298	298	298	298	298	298	298	298
Indl. lab.us.	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500
Opfølg.lab.us.	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Røntgenus.	500	500	500	500	500	500	500	500	500
I alt	7.763	5.915	5.915	5.915	5.915	5.915	7.053	6.904	7.532

Figur 2. Årlige administrationsomkostninger ved forskellig behandling af kronisk leddegigt ved enkeltvis infusion (kr.)



Figur 3. Årlige administrationsomkostninger ved forskellig behandling af kronisk leddegigt ved gruppeinfusion (4 samtidige patienter) (kr.)



Diskussion

Modellens resultater

Med de anvendte forudsætninger viser modellen, at administration af biologiske lægemidler med infusion – alt andet lige – er dyrere end administration af subkutane injektioner. Med de specificerede forudsætninger har modellen beregnet en omkostningsforskel på mellem 8.100 og 11.600 kr. per år ved enkeltvis infusion, og mellem 1.000 og 1.800 kr. per år ved gruppeinfusion med samtidig infusion til fire patienter.

Modellen viser, at omkostningerne ved infusion varierer fra omkring 950 kr. (abatacept) til 2400 kr. (rituximab) per gang ved enkeltvis infusion og mellem 230 kr. og 600 kr. ved infusion i grupper med fire patienter. Infusion af de forskellige lægemidler varierer blandt andet som følge af forskellige mængder og hastigheder af infusionen. Desuden har nogle lægemidler en indkøringsfase, hvor infusionshastigheden øges i takt med at patienten har fået tidligere infusioner.

I forhold til de samlede modellerede administrations- og monitoreringsomkostninger for subkutane injektioner er lægemidler, der kræver infusion, mellem 37% og 95% dyrere at administrere, hvis infusion gennemføres for enkelt patienter, og mellem 17% og 31% dyrere, hvis infusionen gennemføres i grupper med fire patienter.

Overordnet om modellen

Beregningerne er gennemført med udgangspunkt i en teoretisk model, der er udviklet til analyse af omkostningerne ved administration af biologiske lægemidler. Modellen er kalibreret med empiriske data, som er indsamlet via interview med kliniske eksperter fra tre forskellige afdelinger. De tre informanter har været med til at sikre, at de forskellige definerede aktiviteter giver mening fra et klinisk synspunkt og samtidig er tilstrækkeligt afgrænsede og ideelt ressourcehomogene (forbundet med nogenlunde samme omkostninger).

Det er et klart indtryk fra de gennemførte interviews og fra tidligere arbejder, at tilrettelæggelsen af administrationen af biologiske lægemidler varierer en del for forskellige afdelinger og for forskellige specialer. Det har derfor ikke været muligt med den forholdsvis afgrænsede dataindsamling at give en udtømmende beskrivelse af omkostningerne. Der kan være forhold hos de enkelte afdelinger, der gør, at regnemodellens forudsætninger ikke er i fuld overensstemmelse med de faktiske forhold.

I udvikling af modellen er det dog tilstræbt at give en beskrivelse, som i store træk er dækkende for den gældende kliniske praksis.

Modellen er udviklet i et regneark (Excel), hvor de forskellige forudsætninger indgår med eksplicite værdier. Det er derfor relativt simpelt, at teste konsekvenserne ved andre forudsætninger og gennemføre "What-if" analyser. Det vurderes, at strukturen i modellen er tilstrækkelig generelt til, at en lang række lokale forudsætninger kan indsættes i modellen.

Det er klart, at en models beregninger er ikke mere troværdige end de forudsætninger og antagelser, den bygger på. Hvis der er anvendt tvivlsomme forudsætninger, så giver modellen også tvivlsomme resultater. En væsentlig styrke ved en eksplicit omkostningsmodel er dog, at den kan fungere som et udgangspunkt for faglige og planlægningsmæssige diskussioner. Disse diskussioner kan vedrøre både den overordnede modelstruktur, de anvendte modelforudsætninger og de

konkrete resultater. Ved anvendelse af en eksplicit model kan det tydeliggøres, hvor der enighed og uoverensstemmelser. Modellen kan også synliggøre konsekvenser af eventuelle usikkerheder i forskellige parametre og vurdere værdien af mere sikker viden om særlige forudsætninger.

Forudsætninger i modellen

Det er klart fra analysens resultater, at administrationsomkostningerne ved de infusions-administrerede lægemidler er følsomme over for forudsætninger i ressourceforbruget ved udførelse af infusioner. Der forekommer forskelle mellem lokale afdelinger og forskelle mellem specialer. Gennemførelse af infusioner for patienter i grupper eller enkeltvis har betydning for omkostningerne. Nogle afdelinger bruger overvejende infusion af enkelte eller små grupper af patienter, mens andre afdelinger tilrettelægger infusioner i grupper af op til fire patienter, for herved at udnytte sygeplejerskeressourcerne mere effektivt. Der findes også eksempler på afdelinger, hvor patienter fra flere specialer (fx gastroenterologi og reumatologi) samles og får samtidige infusioner. Herved kan sygeplejerskeressourcerne udnyttes mere effektivt, selvom der tæt på kapacitetsgrænserne kan opstå behov for yderligere ressourcer og måske en reduktion i effektiviteten (fx med infusion af 8 samtidige patienter kræves 2 sygeplejersker til igangsættelse og overvågning).

Beregningerne har vist, at de fysiske rammer ikke har særlig stor betydning for administrationsomkostningerne. Infusioner kan gennemføres i relativt beskedne rammer med anvendelse af standardapparatur (dråbetæller) samt indretning (hvilestole og underholdning), som ofte finansieres via sponsorater eller gaver. Det er klart, at egnede fysiske rammer skal være til stede for at det er muligt at gennemføre infusioner, men der stilles ikke særlige krav til disse rammer.

De infusionsadministrerede lægemidler kan ordineres efter forskellige principper. Ofte igangsættes behandling med et standardregime, der kan justeres i både administrerede mængder og hyppighed. Hyppigheden hvormed lægemidlerne administreres har naturligvis en stor betydning for de årlige behandlingsomkostninger.

Lægemidler, der administreres ved subkutan injektion har specifikke omkostninger vedrørende instruktion og vejledning af patienter og regelmæssig udlevering af lægemidlerne. Ressourceforbruget er også her afhængig af den lokale tilrettelæggelse. En del afdelinger anvender et standardiseret introduktionsprogram, hvor patienter får vejledning i selv at administrere de subkutane injektioner, og som gør dem opmærksomme på forhold, som har betydning for anvendelsen af lægemidlerne. Nogle patienter kan være usikre på den selvadministrerede behandling og derfor kræve en større introduktionsindsats end andre. Enkelte patienter kan desuden ønske, at alle de subkutane injektioner skal administreres af afdelingens personale.

Der forekommer at være en rimelig ensartet praksis omkring udlevering af subkutane lægemidler svarende til ca. 2 måneders forbrug, hvilket kan være i god overensstemmelse med pakningsstørrelser og hensyn til korrekt opbevaring og udløbstid, samt kliniske krav om regelmæssige opfølgende kontakter.

Herudover indeholder modellen en række aktiviteter og ressourceforbrug, som er antaget at være uafhængigt af administrationsmetode – blandt andet den indledende vurdering og tests, samt rutinemæssig monitorering af behandlingen med konsultationer og laboratorieprøver. I det omfang, der findes variationer bør omkostningsmodellen tilpasses disse variationer.

Forbedringer af modellen

Det empiriske grundlag for modellen kan udvikles, således at den i større udstrækning afspejler variationer i forhold til enkelte afdelinger og specialer. Dette kunne gøres ved en fornyet gennemgang af de forskellige komponenter i den teoretiske model og de anvendte empiriske grundlag.

Der er forskellige strategier, der kan forfølges, som har forskellig styrke i forhold til præcision, generaliserbarhed og indsats.

Et detaljeret observationelt studie, hvor arbejdsgange og tidsanvendelser ved de enkelte aktiviteter angives, vil give høj præcision i det empiriske data for de observerede afdelinger. Ved at gennemføre observationsstudier på afdelinger, som anvender forskellige praksis, øges resultaternes generaliserbarhed. Observationelle studier er tidskrævende og kan være følsomme overfor særlige forhold, som gælder på observationstidspunktet (fx sygdom/fravær blandt personale, specielle vanskelige patienter, dårlige vejrforhold etc.). Desuden skal indsatsen ved dataindsamlingen og præcisionen afvejes i forhold til den forventede variation i resultaterne (forskelle i administrationsomkostninger).

En udbygning af den dataindsamlingsmetode, der er anvendt i dette notat, kunne være at gennemføre dataindsamling blandt flere afdelinger. En sådan strategi kunne eksempelvis tilrettelægges som en spørgeskemaundersøgelse, hvor der udsendes et relativt kortfattet spørgeskema til hver afdeling. Det vil være en udfordring at opnå en tilfredsstillende svarandel. Dels er det indtrykket, at afdelingsledelser, som typisk vil være målgruppen for spørgeskemaet, har travlt og måske har forholdsvis lille interesse i at bruge tid på at udfylde og returnere spørgeskemaet. Dette forventes også at gælde, hvis dataindsamlingen blev tilrettelagt som en internetbaseret spørgeskemaundersøgelse.

En anden strategi kunne være at gennemføre en dataindsamling med elementer af et Delphi-studie. Delphi-metoden er en systematisk, interaktiv metode til at beskrive konkrete problemstillinger, der er forbundet med en vis usikkerhed. Den konkrete anvendelse af metoden her vil være, at der tages udgangspunkt i de fastlagte aktiviteter omkring administrationsmetoder, og at der til en mindre gruppe informanter (panel af eksperter) udsendes skemaer svarende til tabel 2 og 3 inklusiv forslag til besvarelser (med de konkrete tal indsat). Informanterne bliver bedt om at vurdere de konkrete forslag og afgøre, om de er uenige heri og i givet fald angive, hvilke beskrivelser, de anser for at være mere korrekte.

De enkelte besvarelser kan anvendes som udgangspunkt for en lokal omkostningsmodellering og samlingen af forskellige besvarelser vil beskrive forskelligheder mellem de forskellige afdelinger, som informanterne repræsenterer.

Acknowledgement

Dette notat er udarbejdet på foranledning af Roche A/S. Firmaet har ydet finansielt tilskud til Syddansk Universitet til delvis dækning af de forbundne omkostninger.

Forfatteren har selv været ansvarlig for tilrettelæggelse og udførelse af notatets analyser.

Følgende personer har velvilligt deltaget i samtaler med forfatteren omkring faktuelle forhold vedrørende administration af biologiske lægemidler og har kommenteret en tidligere udgave af notatet:

- Overlæge Jan Christensen, Slagelse Sygehus
- Sygeplejerske Marianne S. Andersen, Glostrup Sygehus
- Overlæge Anette Hygum Knudsen, Vejle Sygehus

Tilbageværende fejl og mangler er forfatterens ansvar.

Referencer

References

Kievit, W., Fransen, J., Adang, E.M., Kuper, H.H., Jansen, T.L., De Gendt, C.M., De Rooij, D.J., Brus, H.L., van de Laar, M.A., & Van Riel, P.C. 2009. Evaluating guidelines on continuation of anti-tumour necrosis factor treatment after 3 months: clinical effectiveness and costs of observed care and different alternative strategies. *Ann.Rheum.Dis.*, 68, (6) 844-849 available from: PM:18625616

Lausen, L.H. & Frederiksen, K. 2010. Posters presented in oral: P 053: Optimization of the procedures of infliximab infusion therapy in an inpatient setting. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 1-14 available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03718.1.x>

Nuijten, M.J., Engelfriet, P., Duijn, K., Bruijn, G., Wierz, D., & Koopmanschap, M. 2001. A cost-cost study comparing etanercept with infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.*, 19, (10) 1051-1064 available from: PM:11735673

Pierce, C.A. & Baker, J.J. 2004. A nursing process model: quantifying infusion therapy resource consumption. *J Infus.Nurs*, 27, (4) 232-244 available from: PM:15273630

Rasmussen, C., Knudsen, M.S., Hansen, B.B., & Lindkvist, R.M. 2009. [Costs of biological treatment of rheumatoid arthritis]. *Ugeskr.Laeger*, 171, (19) 1585-1590 available from: PM:19419639

Skov, L. & Bendtzen, K. 2008. [Biological response modifiers in the treatment of immunoinflammatory diseases]. *Ugeskr.Laeger*, 170, (24) 2120-2126 available from: PM:18565292

Sundhedsstyrelsen, C. f. E. o. M. T. 2002, *Leddegigt - medicinsk teknologivurdering af diagnostik og behandling* København, 4(2).

Appendix: Excel regnemodel

Model til beregning af administrationsomkostninger ved biologiske lægemidler

Lønomsomkostninger

Årlig arbejdstid	1554			
	Gns. bruttoårs- løøn kkr	Andel pt. beh.	Omk per time kr/time	Omk. per min.
Overlæge	915	50%	1178	19,63
Afdelingslæge	860	50%	1107	18,45
Sygeplejerske	421	75%	361	6,02
Lægesekretær	365	75%	313	5,22

Lokaleomkostninger

Opførelsesomk.	25000	kr/m ²		
Levetid	20	år		
Diskonteringsrate	0,03	p.a.		
Årlig omk.	1.680	kr/m ²		
Åbningstid per år	1920	timer		
	Amb	Infusion		
Størrelse	15	30		
Udnyttelse	0,75	0,5		
Omk per time	17,50	52,51		

Apparaturomkostninger

	Dråbeapp, blodtryk	Stole		
Indkøbsomk.	5000	25000		
Levetid	2	8		
Årligomk.	197	1.179		
Vedligehold %	0,1	0,1		
Omk i alt	217	1.296		
Omk per time	0,23	1,35		

Utensiler

	kr/patient	
Infusionssæt	130	
Slanger	50	
Venflon	20	
Div	50	
I alt	250	

Indledende laboratorieundersøgelser	1500
Opfølgende laboratorieundersøgelser	50
Røntgenundersøgelser	500
Gruppeinfusion (antal samtidige pt.)	1

Tab 1. Beregning af omkostninger per aktivitet

	Lægetid	Sygepl.tid	Sekretær	Amb.usrum	Infusionsplads	Utensiler	Incl. lab.us.	Opfølg. lab.us.	Røntgenus.	Omkost. per akt.
	[minutter]	[minutter]	[minutter]							kr.
Enhedsomkostning (kr/enhed)	19,63	6,02	5,22	0,29	0,90	250,00	1.500,00	50,00	500,00	
Indledende lægeus.	40		15	40						875
Opfølgende lægeus.	25		15	25						576
Infusion abatacept		90	10		90	1				925
Infusion infliximab										
1-4 gang		210	10		210	1				1.756
5-10 gang		105	10		105	1				1.029
11+ gang		83	10		83	1				877
Infusion rituximab		300	10		300	1				2.379
Infusion tocilizumab		90	10		90	1				925
Intro. til subkutan beh.		105	10		105	1				1.029
Medicinudlevering		10								60
Telefonkonsultation	3	8	8							149
Incl. lab.us.							1			1.500
Opf. lab.us.								1		50
Røntgenus.									1	500

Tabel 2. Aktiviteter i forbindelse med behandling med forskellige biologiske lægemidler (første år)

Behandling med	Enhedsomk	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Certolizumab peg	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab
Adm. måde		infusion	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	infusion	infusion	infusion
Adm. frekvens		uge 0, 2, 4 og herefter hver 4. uge	hver 2. uge	daglig	uge 0, 2, 4 og herefter hver 2. uge	hver uge	hver måned	uge 0, 2, 6 og herefter hver 8. uge	uge 0, 2, 26, 28	hver 4. uge
Antal kontakter (beh.) første år		14	6 (26)	6 (365)	6 (26)	6 (52)	12	8	4	13
Gennemsnitligt antal per patient i 12 måneders behandling										
Indledende lægeus.	875	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Opfølgende lægeus.	576	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Infusion abatacept	925	14								
Infusion infliximab										
1-4 gang	1756							4		
5-10 gang	1029							3		
11+ gang	877									
Infusion rituximab	2379								4	
Infusion tocilizumab	925									13
Intro. til subkutan beh.	1029		1	1	1	1	1			
Medicinudlevering	60		6	6	6	6	6			
Telefonkonsultation	149	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Indl.lab.us.	1500	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Opf.lab.us.	50	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Røntgenus.	500	1	1	1	1	1	1	1	1	1
I alt		17.477	5.915	5.915	5.915	5.915	5.915	14.635	14.040	16.552

Tabel 3. Omkostninger ved administration og monitorering (første år)

Behandling med	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Certolizumab pe	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab
Adm. måde	infusion	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	subkutan	infusion	infusion	infusion
Indledende lægeus.	875	875	875	875	875	875	875	875	875
Opfølgende lægeus.	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153	1.153
Infusion abatacept	12.952	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion infliximab									
1-4 gang	-	-	-	-	-	-	7.023	-	-
5-10 gang	-	-	-	-	-	-	3.087	-	-
11+ gang	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infusion rituximab	-	-	-	-	-	-	-	9.515	-
Infusion tocilizumab	-	-	-	-	-	-	-	-	12.027
Intro. til subkutan beh.	-	1.029	1.029	1.029	1.029	1.029	-	-	-
Medicinudlevering	-	361	361	361	361	361	-	-	-
Telefonkonsultation	298	298	298	298	298	298	298	298	298
Indl.lab.us.	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500	1.500
Opf.lab.us.	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Røntgenus.	500	500	500	500	500	500	500	500	500
I alt	17.477	5.915	5.915	5.915	5.915	5.915	14.635	14.040	16.552