

Vurdering af økonomiske evalueringer af Risperidon

Rikke Juul Larsen

Health Economics Papers 2000:2

Indholdsfortegnelse

Abstract	4
Forord	6
Kapitel 1 Indledning	7
1.1 Baggrund	7
1.2 Formål	8
1.3 Disposition	9
1.4 Sammenfatning	10
Kapitel 2 Vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer	16
2.1 Vigtige elementer i en sundhedsøkonomisk evaluering	16
Problemvinkel	16
Epidemiologiske metodekrav	18
Metodekrav inden for sundhedsøkonomisk evaluering	25
Præsentation af resultaterne	33
2.2 Checkliste	35
Kapitel 3 Skizofreni og risperidon	41
Kapitel 4 Vurdering af økonomiske evalueringer af risperidon	43
Studie 1 Albright et al. (1996a og 1996b)	43
Studie 2 Carter et al. (1998)	48
Studie 3 Finley et al. (1998)	53
Studie 4: Ginsberg et al. (1998)	59
Studie 5: Glazer et al. (1996)	65
Studie 6: Guest et al. (1996)	70

Studie 7: Nightengale et al. (1998a)	75
Studie 8: Nightengale et al. (1998b)	80
Studie 9: Oh et al. (1997)	85
Studie 10: Procyshyn et al. (1998)	91
Studie 11: Thompson (1997)	96
Studie 12: Viale et al. (1997)	101
Kapitel 5 Konklusion	106
5.1 Problemvinkel	106
5.2 Epidemiologiske metodekrav	106
5.3 Metodekrav inden for økonomisk evaluering	109
5.4 Præsentation af resultaterne	111
Litteraturliste	113
Bilag 1 Oversigt over de inkluderede studier	117

Abstract

Risperidone belongs to the group of atypical antipsychotics used in the treatment of schizophrenia. Efficacy and safety are better than in the traditional antipsychotic drugs, but the price of the drug is also higher. This stresses the importance of knowledge as to whether the increased costs of treatment are justified by the increased effectiveness. Several economic evaluations have been carried out to explore this subject, but the question is whether the methodological standard of these evaluations are good enough to document the results.

The objective of this paper is to make an assessment of the economic evaluations of the drug risperidone. This paper is an update of an earlier paper, Heiberg *et al.*, 1995, and as such covers the time-period from late 1995 to early 1999. The focus of the paper is on the methodological quality of the economic evaluations rather than their results.

The selection of economic evaluations of risperidone is done through Medline, where searches during the years 1995-1999 were performed. The search terms were 'risperidone' and 'economic' or 'cost-effectiveness' or 'cost' or 'health economics' or 'pharmacoeconomic evaluations'. Also relevant articles were reviewed with the intention of finding references, and an effort was made to get hold of various unpublished materials.

The economic evaluations were assessed by means of a checklist developed from the checklist in Drummond *et al.*, 1997 and Heiberg *et al.*, 1995. The checklist incorporates elements of the study frame, the epidemiological methodological standards, the economic methodological standards and the presentation of the results in an economic evaluation.

The study frame in the economic evaluations is acceptable even though a more thorough description of the comparators would be in order. There are deficiencies in the study design in all the evaluations. This is one of the main reasons for the doubtful results of the studies. Also the description of the treatment outcomes are deficient, whereas the description of the patient characteristics are thorough. It can be concluded that there are no serious flaws or deficiencies in the methodological foundation of the economic evaluations. However the studies should be more aware of the uncertainties in the estimates of costs and consequences, and take this uncertainty under consideration in their conclusions. The choice of measure of effect could have been better in quite a few studies.

It is a matter of discussion whether the results can be transferred to a Danish setting. Differences in resource use and the associated costs, and differences in standard practice are issues that make a transfer of the results doubtful. Most of the studies evaluate risperidone as a second choice drug, except for the study, where it is compared with olanzapine. This is another issue that makes a assessment of risperidone as a first choice drug problematic.

Generally it can be concluded, that certain aspects of the presentation of the results are thorough, especially the discussion of generalizability. But it is a problem that in all the studies it is doubtful, whether the results are supported by the methodological standard because of deficiencies in the study design. Of course it will not be possible to fulfill all the items in the checklist, but in the included studies the documentation for the results are deficient.

Forord

Dette arbejdsnotat, omhandlende en vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer af skizofrenimidlet risperidon, er resultatet af en samarbejdsaftale mellem Janssen-Cilag i Danmark og Institut for Sundhedstjenesteforskning ved Syddansk Universitet. Notatet blev til på foranledning af Janssen-Cilag, der ligeledes har finansieret projektet. Inger Sandberg fra Janssen-Cilag takkes for sin interesse for projektet og hjælp med at fremskaffe upublicerede kilder.

Arbejdet blev udført af undertegnede og blev fulgt af professor Terkel Christiansen, der takkes for værdifulde kommentarer.

Rikke Juul Larsen

Forskningsassistent, cand.oecon.

Kapitel 1 Indledning

1.1 Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har i dag mulighed for at stille krav om dokumenteret omkostningseffektivitet i forhold til konkurrerende behandling, førend der gives tilskud til lægemidler. I lyset heraf foretages der mange sundhedsøkonomiske evalueringer af lægemidler. Ikke alle er lige veldokumenterede, ligesom metodiske problemer ved fastsættelsen af lægemidlets omkostninger og konsekvenser kan rejse tvivl om resultaterne.

Der eksisterer flere forskellige metoder ved udførelsen af sundhedsøkonomiske evalueringer (omkostningsminimeringsanalyse [CMA], cost-effectiveness- [CEA], cost-utility- [CUA] og cost-benefit analyse [CBA]). Derfor er der udarbejdet retningslinier for, hvordan disse evalueringer kan og bør udføres¹. Retningslinierne skal angive et metodisk spillerum indenfor hvilket, de sundhedsøkonomiske evalueringer kan udføres, og formålet er at minimere risikoen for et selektivt metodevalg, der kan fordreje resultaterne. Et meget vigtigt aspekt ved en vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer af et lægemiddel vil derfor være at bedømme, hvorvidt de metodemæssige retningslinier er overholdt i evalueringerne. Derved gives der en fyldestgørende mulighed for at vurdere, om der er belæg for evalueringernes resultater.

Risperidon er et forholdsvis nyt præparat, der blev markedsført i 1994 og hører under kategorien af atypiske antipsykotika, hvor indhold og virkning adskiller sig væsentligt fra de typiske (traditionelle) antipsykotika til behandling af skizofreni. Prisen er væsentlig højere end for de traditionelle antipsykotika, hvorfor det er interessant at vurdere, om denne højere pris også står mål med de effekter, der er forbundet med at

¹Alban *et al.* (1998).

benytte risperidon ved behandlingen af skizofrene patienter. I Foster et *al.* (1998) er der foretaget en grundig gennemgang af risperidons kliniske virkningsfuldhed (efficacy), tolerabilitet, effekt på livskvalitet samt farmakoøkonomiske evalueringer vedrørende ressourceforbrug og omkostninger i forbindelse med anvendelsen af risperidon. Rapporten er meget grundig i rapporteringen af resultater og metodologi i de enkelte evalueringer, men kan til gengæld også synes uoverskuelig, da der fokuseres på mange andre elementer end lige de økonomiske evalueringer af risperidon. Selv om der både fokuseres på resultater og metodologiske svagheder i de enkelte evalueringer, så lægges der primært vægt på de opnåede resultater. De metodologiske begrænsninger diskuteres i gennemgangen af studierne, hvorimod de ignoreres i rapportens konklusion. Det kan derfor ikke klart konkluderes ud fra rapporten, at omkostningerne i forbindelse med behandling af risperidon står mål med de dermed opnåede effekter.

1.2 Formål

Det er formålet med denne rapport at foretage en vurdering af de sundhedsøkonomiske evalueringer af risperidon brugt i behandlingen af skizofrene patienter. Da der allerede er udarbejdet en rapport, som vurderer de sundhedsøkonomiske evalueringer frem til 1995 (Heiberg et *al.* 1995), vil nærværende rapport se på de evalueringer, som er foretaget efter udarbejdelsen af 1995-rapporten og frem til i dag. Vurderingen af de sundhedsøkonomiske evalueringer vil lægge vægt på det metodologiske grundlag for analyserne og dermed også, hvorvidt der er belæg for de opnåede resultater.

Udvælgelsen af evalueringer er foretaget gennem Medline, hvor der er udført søgninger på årene 1995-1999 med søgeordene: 'risperidone' og 'economics' eller 'cost-effectiveness' eller 'cost' eller 'health economics' eller 'pharmacoeconomic evaluation'. Derudover er litteraturlisten i Foster et *al.* (1998) gennemgået med henblik på at finde materiale, der ikke findes i Medline. Det blev yderligere forsøgt

at få fat i visse upublicerede studier, men det lykkedes ikke, ligesom en enkelt bestilt artikel ikke nåede frem før dead-line.

1.3 Disposition

Kapitel 2 omfatter en forklaring af vigtige elementer i en vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer. Idet der allerede er foretaget en gennemgang af principperne bag sundhedsøkonomiske evalueringer i den tidligere rapport (Heiberg et al. 1995), vil det ikke blive gentaget her. Der lægges i stedet vægt på at give en udtømmende checkliste, som anvendes ved den efterfølgende vurdering af de sundhedsøkonomiske analyser. Checklisten omfatter vigtige elementer indenfor de 4 områder problemvinkel, epidemiologiske metodekrav, metodekrav inden for sundhedsøkonomisk evaluering samt præsentation af resultaterne, således at vurderingen af de sundhedsøkonomiske evalueringer bliver udtømmende. Checklisten her er forskellig fra checklisten i Heiberg et al. (1995), da der er tale om en mere dækkende gennemgang af relevante elementer i en sundhedsøkonomisk evaluering.

Kapitel 3 indeholder en meget kort gennemgang af skizofreni og de medicinske behandlinger med henholdsvis typiske og atypiske præparater. En mere grundig gennemgang af selve sygdommen samt de eksisterende behandlinger er udeladt, da den allerede findes i Heiberg et al. (1995). Det er kun enkelte elementer, som har relevans for helheden i nærværende rapport, der gennemgås i kapitlet.

I kapitel 4 vurderes de foreliggende sundhedsøkonomiske evalueringer, og kapitel 5 indeholder en konklusion. Evalueringernes resultater sammenholdes med den anvendte metode, og det vurderes, hvorvidt der kan drages konklusioner om risperidons omkostningseffektivitet ud fra evalueringerne. Der gives yderligere en oversigt over de diskuterede sundhedsøkonomiske evalueringer af risperidon i bilag 1.

1.4 Sammenfatning

Risperidon hører under gruppen af atypiske antipsykotika. Effektivitet og sikkerhed er højere end ved de traditionelle antipsykotika, men også prisen er væsentlig højere. Derfor er det vigtigt at vide, om de øgede effekter ved risperidonbehandling kan retfærdiggøre de øgede medicinomkostninger.

Formålet med rapporten er at give en vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer af risperidonbehandling, der er fremkommet siden oversigten i Heiberg *et al.* (1995). Der lægges primært vægt på det metodologiske grundlag for analyserne, således at det kan vurderes, om der er belæg for de resultater, analyserne fremkommer med.

Vurderingsgrundlaget er en checkliste, der kombinerer vigtige elementer under problemvinklen, epidemiologiske metodekrav, metodekrav inden for økonomisk analyse samt præsentation af resultaterne. Det vil være urealistisk at forvente, at en økonomisk evaluering kan opfylde alle de punkter, der er beskrevet, perfekt. Men det er ikke desto mindre essentielt, at metodegrundlaget er så godt, at man kan have tiltro til de fremkomne resultater.

Ved vurdering af økonomiske evalueringer af behandling af skizofrene patienter er der flere ting at være opmærksom på. Blandt andet er gruppen af skizofrene meget heterogen, således at det er svært at generalisere fra en gruppe til en anden. Yderligere kan medicindosis have indflydelse på de bivirkninger, patienterne oplever, og dermed på compliance. Andre elementer er nævnt i Heiberg *et al.* (1995).

Vurderingen koncentrerer sig om de økonomiske evalueringer af risperidon, der er fundet gennem søgning i Medline og en gennemgang af Foster *et al.* (1998), og er bygget op omkring checklisten i kapitel 2. De inkluderede evalueringer indeholder for det første sammenligninger mellem mindst 2 alternativer, hvoraf det ene er risperidon.

For det andet indeholder de en opgørelse af omkostninger i forhold til effekter. Visse af evalueringerne drejer sig dog om omkostningsminimering (CMA), men her er det blot på forhånd konstateret hvilken behandling, der er den mest effektive, så selv om resultatet opgøres som nettoændring i omkostningerne ved at anvende én behandling fremfor en anden, er effekterne ved de alternative behandlinger implicit inddraget.

Nedenfor opsummeres kort konklusionerne på de enkelte evalueringer. I **Albright et al. (1996 a og b)** foretages en omkostningsminimeringsanalyse. Risperidons effektivitet antages at være bedre end alternativets, og der er inkrementale omkostningsbesparelser ved en reduktion i ressourceforbruget forbundet med risperidonbehandling. Studiets konklusion er derfor, at risperidon dominerer traditionel behandling, da effektiviteten er højere, og omkostningerne er lavere. Problemet i studiet er dog, at der mangler vigtige oplysninger for brugere af studiet. Metodegrundlaget er ikke velegnet, da der er tale om en retrospektiv, *mirror-image* undersøgelse. Undersøgelsespopulationen er ikke så stor, og observationsperioden er ikke så lang. Der er derfor både problemer med gyldigheden og med generaliserbarheden af resultaterne. Metodegrundlaget medfører således, at det ikke kan konstateres med sikkerhed, om der er belæg for undersøgelsens konklusion - at risperidon dominerer traditionel behandling.

Carter et al. (1998) udfører ligeledes en omkostningsminimeringsanalyse. Det konstateres, at risperidon er forbundet med højere effektivitet. Ifølge omkostningsanalysen stiger ressourceforbrug og dermed omkostninger, når der skiftes til behandling med risperidon. Risperidonbehandling er forbundet med større effektivitet, men også højere omkostninger end traditionel behandling. Resultatet er dog ikke statistisk signifikant, og studiet konkluderer derfor kun, at dette er et *muligt* resultat. Metodegrundlaget er ikke tilfredsstillende, da der både er problemer med gyldigheden og generaliserbarheden, og det er derfor tvivlsomt, om der er belæg for studiets resultater.

I **Finley et al. (1998)** udføres der en *cost-effectiveness* analyse. Resultatet er forbedrede effekter og lavere omkostninger i forbindelse med risperidonbehandling. Risperidon dominerer derfor alternativ behandling. Også her er metodegrundlaget utilfredsstillende, hvorfor det er tvivlsomt, om der er belæg for studiets resultater.

Ginsberg et al. (1998) konkluderer, at risperidon er mere omkostningseffektiv end traditionel behandling, men at clozapin er mere omkostningseffektiv end risperidon. Det er dog tvivlsomt, hvorvidt der er dokumentation for disse resultater, der er udledt fra en beslutningsanalytisk model. Det skyldes manglende oplysninger om flere elementer i studiet samt problemer med gyldigheden og generaliserbarheden af studiet.

Resultaterne i **Glazer et al. (1996)** er, at risperidon er mere effektiv end traditionel oral behandling, men mindre effektiv end traditionel depot behandling. Desuden er risperidon forbundet med højere omkostninger end begge alternativer. Resultaterne er udledt fra en beslutningsanalytisk model, der primært er baseret på personlige skøn og ekspertudsagn. Det betyder, at både den interne- og den eksterne validitet er lav og derfor, at de udledte resultater er tvivlsomme.

Guest et al. (1996) konkluderer, at risperidon dominerer alternativ behandling. Resultatet angives ikke som en *cost-effectiveness* ratio, men det konkluderes ud fra resultaterne, at risperidonbehandling er forbundet med højere effekt end alternativ behandling. Derudover er der en reduktion i omkostningerne forbundet med risperidonbehandling. Problemet er dog ligeledes her, at studiedesignet medfører problemer med både generalisering og gyldighed af de opnåede resultater, således at det er tvivlsomt, om der er belæg for de opnåede resultater.

I **Nightengale et al. (1998a)** foretages en omkostningsminimeringsanalyse. Her

konstateres det, at risperidon dominerer traditionel behandling. Effekten ved risperidonbehandling antages at være bedre end ved traditionel behandling, og der er et mindre ressourceforbrug og dermed færre omkostninger forbundet hermed. Studiedesignet medfører dog, at det er vanskeligt at generalisere samt validere undersøgelsens resultater, hvorfor det igen må konstateres, at det er usikkert, om der er belæg for studiets resultater.

I et andet studie undersøger **Nightengale et al. (1998b)** gennem en omkostningsminimeringsanalyse ligeledes ændringer i ressourceforbrug ved at behandle med risperidon fremfor traditionelle antipsykotika. Også her antages risperidons bedre effektivitet at være bevist. Der konstateres en reduktion i omkostninger, når der skiftes fra traditionel behandling til behandling med risperidon. Derved angiver resultatet, at risperidon dominerer alternativ behandling. Som i det andet studie er der problemer med både generaliserbarhed og gyldighed, således at der kan rejses tvivl om studiets konklusioner.

Oh et al. (1997) udfører gennem en beslutningsanalytisk model en *cost-utility* analyse, der konkluderer, at risperidon dominerer alternativ behandling. Det vil sige, at der er færre omkostninger og flere QALY's forbundet med behandling med risperidon. Sandsynlighedsudfaldene bestemmes ud fra meta-analyse af RCT's, hvilket betyder, at den interne validitet er høj, hvorimod det er problematisk at generalisere resultaterne. Studiet foreligger i en meget grundig og udførlig rapportering, men det kan diskuteres, hvorvidt resultaterne kan anvendes, da der som nævnt er problemer med resultaternes generaliserbarhed.

Procyshyn et al. (1998) inddrager en ny alternativ behandling, da der her sammenlignes med olanzapin. Resultatet af *cost-effectiveness* analysen er, at risperidon dominerer olanzapin ved behandlingen af skizofreni. Der er dog også her problemer

med både generaliserbarheden og gyldigheden af de opnåede resultater, hvorfor det er tvivlsomt, om der er belæg for analysens resultater.

I **Thompson (1997)** udføres der kun en omkostningsanalyse, da effekten af behandling ikke indgår i studiet. Resultatet af denne er, at risperidon er forbundet med færre omkostninger end traditionel behandling. Dette resultat kan dog ikke bruges til meget her, da effekten af de alternative behandlinger ikke inddrages i evalueringen. Ligeledes medfører mangler i studiedesignet, at der kan rejses tvivl om studiets dokumentation af resultaterne.

Til sidst er en undersøgelse af **Viale et al. (1997)** gennemgået. Det konstateres, at risperidonbehandling er forbundet med højere effekt end traditionel behandling. Gennem en omkostningsminimeringsanalyse konkluderes det, at der er højere omkostninger forbundet med behandling af risperidon. Således er risperidonbehandling forbundet med bedre effekt, men højere omkostninger, end traditionel behandling. Som ved alle de andre studier er der problemer med metodologien i studiet, hvorfor resultaterne ikke kan generaliseres eller betragtes som gyldige. Også her mangler der bedre dokumentation for studiets resultater.

Det kan konkluderes, at problemvinklen i studierne er acceptabel, selv om en mere grundig beskrivelse af de alternative behandlinger vil være på sin plads. Forskellige mangler i studiedesignet er et kritisk punkt for alle evalueringerne og en af hovedårsagerne til, at de opnåede resultater i studierne er tvivlsomme. Derudover er beskrivelsen af behandlingsudfald mangelfuld, hvorimod beskrivelsen af patientkarakteristika som oftest er grundig. Det kan konkluderes, at der ikke er alvorlige fejl og mangler i metodegrundlaget for de økonomiske evalueringer. Dog burde studierne være mere opmærksomme på usikkerheden i deres estimater og tage hensyn til dette i konklusionerne. Ligeledes er valg af effektmål et punkt, der burde gøres mere ud af.

Det er diskutabelt, hvorvidt de opnåede resultater kan overføres til danske forhold. Som nævnt kan der være forskelle i ressourceforbrug og de dermed forbundne omkostninger, ligesom der kan være forskelle i den rutinemæssige praksis. Yderligere er der tale om en vurdering af risperidon som et andetvalgspræparat, hvorimod der mangler studier, der undersøger risperidon som et førstevalgspræparat. Dette inkluderes dog i studiet, hvor der sammenlignes med olanzapin.

Generelt kan det konkluderes, at præsentationen af resultaterne på visse punkter er grundig, blandt andet forekommer der ofte en diskussion af studiets generaliserbarhed, hvilket er meget vigtigt. Det er dog problematisk, at det i alle studier er tvivlsomt, hvorvidt der er belæg for de opnåede resultater grundet mangler i studiedesignet på den ene eller den anden måde. Naturligvis kan alle punkter som før nævnt ikke opfyldes helt og fuldt, men i de vurderede studier er der mangelfuld dokumentation for de opnåede resultater.

Kapitel 2 Vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer

I kapitlet præsenteres en *checkliste* til vurdering af sundhedsøkonomiske evalueringer. Der tages udgangspunkt i Drummond *et al.* (1997), hvor der introduceres en checkliste, der beskriver vigtige elementer ved sundhedsøkonomiske evalueringer. Der er udtalt metodefrihed ved udarbejdelsen af sundhedsøkonomiske evalueringer, men der stilles krav om, at evalueringen indeholder en sammenstilling af omkostninger og konsekvenser ved minimum to alternative behandlinger. Omtalte checkliste har dannet grundlag for retningslinier ved udarbejdelse og vurdering af økonomiske evalueringer i flere lande, heriblandt Danmark (Alban *et al.* 1995). Et problem ved Drummond *et al.*'s checkliste er dog, at der primært lægges vægt på de økonomiske elementer ved en sundhedsøkonomisk evaluering, hvorimod det epidemiologiske grundlag for analysens metode gennemgås knap så grundigt. Derfor er der i nærværende checkliste også inkluderet en vurdering af de epidemiologiske aspekter i sundhedsøkonomiske evalueringer. Elementerne her stammer blandt andet fra Heiberg *et al.* (1995). Den samlede checkliste er inddelt i 4 hovedgrupper, som er problemvinkel, epidemiologiske metodekrav, metodekrav ved økonomiske evalueringer samt præsentation af resultaterne. Det kan ikke forventes, at alle nedenstående elementer i en sundhedsøkonomisk evaluering tilfredsstilles. Til gengæld kan en vurdering af de enkelte elementer danne grundlag for en overvejelse omkring evalueringens resultater i forhold til den anvendte metode, og derigennem give indtryk af dens styrker og svagheder.

2.1 Vigtige elementer i en sundhedsøkonomisk evaluering

Problemvinkel

Problemvinklen i en analyse er yderst vigtig. Her gives der svar på, om analysens formål og problemstilling er klart formuleret, således at det er muligt at bedømme, om det spørgsmål, der stilles i problemvinklen, også besvares i den sidste ende, eller om

det er helt andre spørgsmål, der gives svar på. *Analysetypen* (CMA, CEA, CUA, CBA) bestemmes af det stillede spørgsmål, og det er væsentligt at anføre hvilken analysetype, der benyttes i evalueringen.

Det har også betydning, om evalueringen styres af den foreliggende problemstilling fremfor af de data, der er til rådighed, da sidstnævnte kan resultere i, at det netop ikke er det spørgsmål, der ønskes besvaret, der reelt besvares. Det er yderligere relevant at vide, hvor bred eller snæver en *synsvinkel*, der lægges til grund for evalueringen, da den kan have indflydelse på det endelige resultat. F.eks. vil der være forskelle i omkostninger afhængig af, om evalueringens synsvinkel er samfundet som et hele, de lokale sundhedsmyndigheder, eller måske den enkelte patient. Ideelt set bør samfundets synsvinkel antages i sundhedsøkonomiske evalueringer.

Et af grundelementerne i sundhedsøkonomiske evalueringer er som nævnt, at der indgår mindst to alternative behandlinger, således at forholdet mellem omkostninger og effekter forbundet med to eller flere behandlinger sammenlignes. Sammenligningsgrundlaget kan være et *'do-nothing'* alternativ eller den behandling, der på pågældende tidspunkt anses for at være *standard praksis* i behandlingen af den specifikke sygdom. Hvilket sammenligningsgrundlag, der vælges, afhænger af det spørgsmål, der ønskes besvaret gennem evalueringen. I sundhedsøkonomiske evalueringer af lægemidler er det relevant at sammenligne med standard praksis for den pågældende behandling, så den eksterne validitet og dermed generaliserbarheden øges. Under alle omstændigheder er det vigtigt, at de *konkurrerende alternativer* beskrives, således at brugeren af evalueringen kan danne sig et indtryk af, om de nævnte alternativer er relevante, eller om vigtige alternativer er blevet udeladt. Ligeledes er det af betydning, at der er oplysninger om de forskellige alternativets *dosering*, og om *behandlingsformen* i studiet er klinisk eller ambulant, da også sådanne faktorer kan have indflydelse på analysens resultater.

En sundhedsøkonomisk evaluering kræver yderligere, at både omkostninger og konsekvenser af de alternative behandlinger inddrages. Indgår alene effekter eller omkostninger, er der tale om en partiel analyse af enten effekter eller omkostninger. I visse af de evalueringer, der gennemgås i rapporten, indgår der kun omkostninger. Da det konstateres eller antages, at effekten af behandling med risperidon er mindst lige så god som ved traditionel behandling, er det kun et spørgsmål om hvilken behandling, der er forbundet med færrest omkostninger og dermed en minimering af omkostningerne, der er af interesse. Derfor er der tale om omkostningsminimeringsanalyser.

Epidemiologiske metodekrav

Det epidemiologiske grundlag for *dataindsamlingen* skal være velfunderet, således at risikoen for *bias* minimeres. Men det er også et krav, at data skal have *relevans* for problemstillingen og dermed også, at det er muligt at generalisere analysens resultater til hele den valgte patientgruppe. Derfor er det ikke uden betydning, hvorledes indsamlingen af data foregår. Der eksisterer flere muligheder, hvoraf de tre mest anvendte i forbindelse med sundhedsøkonomiske evalueringer er randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, observationsstudier og simulationsmodeller. Det har stor betydning for analysens interne- og eksterne validitet hvilken, der anvendes. En analyses *interne validitet* vedrører gyldigheden af de sammenligninger, der foretages, og dermed i hvor høj grad bias kan undgås. Randomisering og blinding er her vigtige elementer. Den *eksterne validitet* vedrører derimod mulighederne for at generalisere undersøgelsens resultater til andre rammer og personer end lige netop de, der indgår i den konkrete undersøgelse. Her handler det blandt andet om, hvorvidt undersøgelsespopulationen er repræsentativ for patientpopulationen i normal praksis, og om også behandlingsform og omkostninger er repræsentative for normal praksis.

Ligeså er det vigtigt at vide, om effektiviteten fastslås ved en oversigt over kliniske

studier (f.eks. en meta-analyse), og om observerede data eller antagelser anvendes til at fastslå effektiviteten.

Det *randomiserede, kontrollerede, kliniske forsøg (RCT)* er det design, hvor bias bedst undgås, og hvor den interne validitet derfor er højest. Derimod er data sjældent relevante for sundheds-økonomiske problemstillinger, der beskæftiger sig med effektiviteten i daglig praksis. Den eksterne validitet vil derfor være relativt lav. Nøgleord i RCT's er *randomisering* af patienterne til de forskellige behandlingsalternativer, *blinding* så patienterne ikke ved hvilken behandling, de får, eller *dobbeltblinding* således at heller ikke behandleren har denne information. Ved RCT's er fokus rettet mod behandlingens virkningsfuldhed fremfor behandlingens effektivitet, som er fokus i sundhedsøkonomiske evalueringer. Virkningsfuldhed (efficacy) handler om, hvorvidt behandlingen fører til forbedringer i sundheden for de personer, som behandles under ideelle betingelser i et kontrolleret forsøg. *Effektivitet* derimod handler om, hvorvidt behandlingen fører til forbedringer i patientens sundhed, når vedkommende behandles i normal praksis. Som det ses, er der forskelligt sigte med henholdsvis RCT's og sundhedsøkonomiske evalueringer. I RCT's vil bortfaldsprocenten ofte være højere end i normal praksis, da tærsklen for at afbryde tilsyneladende ineffektiv behandling vil ligge lavt ved *dobbeltblindede* forsøg. *Compliance* vil ofte være højere i RCT's grundet den tætte opfølgning af den enkelte patient. Andre årsager til forskelle er *placeboeffekt* samt *Hawthornes effekt* (opmærksomhed i sig selv kan påvirke forsøgsresultatet), der begge kan give et bedre resultat i en RCT, end tilfældet vil være i normal praksis. Ligeså kan omkostningerne afvige fra normal praksis dels grundet protokoldrevne omkostninger, og dels ved at forsøgene som regel foregår på universitetshospitaler, der ofte har højere driftsomkostninger end andre sygehuse.

Det er yderligere vigtigt at være opmærksom på, at gruppen af patienter i en RCT måske ikke er repræsentative for de patienter, der omfattes af normal praksis. Det kan

forekomme, hvis fortrinsvis de mest egnede patienter udvælges til forsøget, hvorimod de dårligst egnede bevidst eller ubevidst fravælges. Yderligere er det et problem, at tidshorizonten i en RCT er meget kort. Det medfører, at de økonomiske- og sundhedsmæssige konsekvenser, der søges estimeret i en sundhedsøkonomisk evaluering, ikke altid vil nå at slå igennem i løbet af det randomiserede, kontrollerede, kliniske forsøg.

Trods sådanne problemer anvendes data fra RCT's ofte, når effekten af en behandling måles i den sundhedsøkonomiske evaluering. Det har sin årsag i, at RCT's har en høj intern validitet. Det betyder, at der er stor sandsynlighed for, at en eventuel forskel mellem to behandlings effekter eller omkostninger netop kan tilskrives forskellene i de alternative behandlinger fremfor bias. Derudover er det ved RCT's muligt at behandle usikkerhed med statistiske metoder, da der her er tale om stokastiske effekt- og eventuelt omkostningsdata. Yderligere er det ud fra et praktisk synspunkt billigere at anvende allerede genererede effektdata fra en RCT ved den sundhedsøkonomiske evaluering.

Observationsstudier registrerer ressourceforbrug og effekt i daglig praksis, og der forekommer derfor andre problemer end i kliniske forsøg. Der skelnes mellem prospektive og retrospektive undersøgelser. *Prospektive undersøgelser* tager udgangspunkt i nutiden. Der udvælges en kohorte, som inddeles med hensyn til eksponering for en faktor x (her: risperidon). Kohorten følges over tid, og effekter og omkostninger i forbindelse med behandlingen registreres. Det skal for en ordens skyld nævnes, at RCT's også hører under kategorien af prospektive studier. Her er der dog tale om et anderledes studiedesign end ved kohorteundersøgelser, idet sidstnævnte tager udgangspunkt i ressourceforbrug og effektivitet i forbindelse med behandlingen i daglig praksis, hvorimod en RCT tager udgangspunkt i en behandlings virkningsfuldhed og omkostninger under kontrollerede forhold, der er underlagt visse restriktioner (blandt andet randomisering og blinding).

Retrospektive undersøgelser går tilbage i tiden og indsamler data for den gruppe, der har været eksponeret for faktor x i forhold til en kontrolgruppe, eller der kan være tale om en undersøgelse af den eksponerede gruppe individer før og efter eksponeringen. Sidstnævnte kaldes et *mirror-image* design. Her er antagelsen, at individerne før eksponeringen vil udvise de samme resultater som en kontrolgruppe, der følges sideløbende med forsøgsgruppen efter eksponeringen, hvilket dog kan være problematisk for de opnåede resultaters validitet. Det vil således være svært at generalisere fra *mirror-image* undersøgelser, da de ikke giver bevis for, at en eventuel observeret forskel før og efter eksponeringen netop skyldes eksponeringen - der kan også være tale om helt andre årsager. Derudover kan der yderligere være risiko for historisk bias som f.eks. policy-ændringer, der kan medføre ændringer i ressourceforbruget. Man kan f.eks. forestille sig, at der på et givet tidspunkt nedlægges et antal sengepladser på hospitalerne, og at en større andel af patienterne skal behandles ambulant. Hvis det er sket i den periode, som man indsamler data for, kan det få betydning for resultaterne.

I stedet for *mirror-image* undersøgelser kan man analysere en gruppe eksponerede individer og sideløbende hermed have en kontrolgruppe, der matcher i patientkarakteristika. Dette kaldes et *case-control* studie. Den eneste forskel mellem de to grupper bør være, at kontrolgruppen ikke er udsat for eksponeringen. Dette design bør foretrækkes frem for et *mirror-image* design, da validiteten vil være højere. Dog er det vigtigt at være opmærksom på, at der kan eksistere forskelle mellem de to grupper af individer, som man ikke har taget højde for grundet det retrospektive design.

Observationsstudier har længere tidsperspektiv og bredere patientpopulationer end RCT's. Da der tages udgangspunkt i daglig praksis, vil den eksterne validitet yderligere være højere end ved kliniske forsøg. Til gengæld kan den interne validitet være lav, da patienterne som regel ikke randomiseres til de alternative behandlinger, ligesom der heller ikke er pålæg om blinding af hverken patienter eller behandlere.

Som det ses, er der ved valg af studiedesign et trade-off mellem intern og ekstern validitet.

I forbindelse med studiedesign skelnes der mellem *intention-to-treat* analyser og *completer* analyser. Førstnævnte betyder, at bortfald inkluderes i analysen. Det vil sige, at selv om den enkelte patient falder fra og ophører med behandlingen eller skifter til en anden behandling, så betragtes vedkommende stadig som hørende til den oprindelige forsøgsgruppe, og efterfølgende ressourceforbrug skal stadig henføres til den oprindelige behandling. Her opfanges omkostningerne ved både forfejlet behandling samt manglende compliance. *Completer* analyser derimod ekskluderer bortfald, og disse patienter indgår derfor ikke i analysens resultater. Dermed sker der en underestimering af behandlingens omkostninger, da de bortfaldte patienters behandlingsomkostninger ikke indregnes i resultatet. Ligeledes sker der en overestimering af behandlingseffekten, da de negative effekter (f.eks. bivirkninger eller manglende respons), der sandsynligvis er årsag til bortfaldet, ikke registreres. Det er derfor mest korrekt at anvende *intention-to-treat* analyse, da der stadig afholdes omkostninger i forbindelse med patienten, ligesom vedkommende stadig har en effekt af behandlingen, selv om den sandsynligvis er negativ. Der gives det mest nøjagtige billede af omkostninger og effekter ved en behandling ved anvendelse af *intention-to-treat* analysen.

Ved *simulationsmodeller* opstilles en model for mulige behandlingsforløb, herunder hvilke informationer om omkostninger, effekter og sandsynligheder for forskellige udfald, der indgår i modellen (Alban et al. 1995). Disse informationer indsamles fra flere forskellige kilder. F.eks. kan effektdata stamme fra kliniske forsøg og omkostningsdata fra observationsstudier. Når data således kommer fra forskellige sider, kan resultaterne være usikre. Sandsynlighedsdata kan indsamles som en del af forskningsprotokollen, hvorved der er tale om primære data, eller de kan hentes fra allerede publiceret forskning på området, hvorved der er tale om sekundære data. Ofte

benyttes også eksperteres meninger, når sandsynligheder for udfald bestemmes, hvilket ligeledes kan gøre resultaterne usikre. Til gengæld er der tale om en relativ hurtig og billig metode til sundhedsøkonomisk evaluering, da oplysninger om omkostninger og effekter ved en behandling allerede er indsamlet. Problemet omkring usikkerhed kan delvist løses gennem grundige og omfattende følsomhedsanalyser, der kan belyse de enkelte parameterverdiers betydning for det endelige resultat.

Anvendes en *meta-analyse* til indhentning af effektdata i en simulationsmodel, skal det fremgå hvilken udvælgelsesmetode, der anvendes, således at det kan vurderes, om der forekommer bias i udvalget af datakilder. Hvis sidstnævnte er tilfældet, bør det anføres i evalueringen. Det skal for en god ordens skyld nævnes, at denne *publikationsbias* er et udbredt fænomen, da der er en tendens til, at undersøgelser med negative resultater ikke offentliggøres. Naturligvis skal også meta-analysens datakilder oplyses, så der åbnes mulighed for at efterprøve resultaterne.

Generelt kan det konkluderes, at retrospektive *mirror-image* designs så vidt muligt bør undgås, da de udgør en trussel for både den interne- og den eksterne validitet. Også retrospektive *case-control* designs kan være problematiske at anvende, som det er diskuteret ovenfor. Dermed er der RCT's og prospektive studier tilbage. Her skal man være opmærksom på, at hvis ikke den interne validitet er god, har den eksterne validitet ingen praktisk betydning. Derfor er RCT's at foretrække, medmindre man er i stand til at designe det prospektive studie, så den interne validitet maksimeres i forhold til designet. For naturligvis har det også stor betydning, at man kan generalisere til rutinemæssig praksis og behandling.

I begyndelsen af afsnittet nævnes det, at bias så vidt muligt bør undgås. Bias eller fejlkilder i undersøgelserne kan bestå af *informationsbias*, hvor undersøgeren får forkert information fra personerne i stikprøven og *selektionsbias*, hvor de personer, der er med i stikprøven, ikke er repræsentative for hele patientgruppen. Sidstnævnte

kan skyldes fejl i udvælgelsesproceduren, eller det kan skyldes, at deltagelsen i undersøgelsen er ansvarlig for systematiske fejl i datamaterialet. En tredje fejlkilde er *confounding*. Ved *confounding* sker der det, at en faktor med betydning for sygdommens prognose, som er skævt fordelt mellem de eksponerede og de ikke-eksponerede, vil have indvirkning på resultatet². Et relevant eksempel er, at prognosen for skizofreni bliver bedre med alderen. Undersøges et lægemiddels effektivitet ved behandling for skizofreni, vil alder derfor have betydning for prognosen uanset lægemidlets effektivitet, og tages der ikke højde for det i en analyse, vil resultaterne ikke give korrekt information angående lægemidlets effektivitet. Bias indebærer, at der sker en over- eller undervurdering af det faktiske resultat, hvorved undersøgelsens interne validitet forringes. Udover risikoen for bias vil der altid eksistere en tilfældig *stikprøveusikkerhed*, der er afhængig af størrelsen på stikprøvepopulationen og observationsperiodens længde.

Udover analysedesign er et andet element i det epidemiologiske grundlag beskrivelsen af alternativernes behandlingsudfald. Herunder hører en redegørelse for de *effekter*, et behandlingsalternativ har. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at mennesker reagerer vidt forskelligt på behandling. Derfor kan der være tale om et helt spænd af effekter, ligesom den aktuelle behandling kan have effekt på flere forskellige symptomer. *Bivirkningsfrekvensen* for de konkurrerende alternativer skal være opgivet, da den er en vigtig faktor i vurderingen af compliance og bortfald. Dermed antydes, at udstrækningen af *compliance*, *bortfald* og også *tilbagefald* er væsentlige parametre i undersøgelsen. Det skyldes både deres betydning for *accepten*³ af behandlingen, men i høj grad også at udvælgelsen af stikprøvepopulation kan have indflydelse på disse parametre. Blandt andet kan bortfald medføre selektionsbias.

²Olsen et al. (1994).

³Accept er et samlet udtryk for hvor god compliance og hvor lidt bortfald og tilbagefald, et lægemiddel giver anledning til.

Ovenstående viser, at patienternes karakteristika - også benævnt demografiske variable - er endnu en vigtig faktor for, hvorvidt der forekommer bias i analysen. Det har stor betydning hvilke *inklusionskriterier*, der er benyttet i den kliniske undersøgelse, hvilken hoveddiagnose og eventuelle bidiagnoser, den enkelte har fået stillet, samt patientens sygdomserfaring og tidligere behandlingsrespons, ligesom også alder kan have betydning for behandlingsudfaldet.

Metodekrav inden for sundhedsøkonomisk evaluering

Et vigtigt punkt i forbindelse med behandlingernes effekt er, hvorvidt *effektmålet* er velegnet til formålet. Effektmål kan opdeles i henholdsvis 1) Intermediære- og endelige mål, der anvendes i *cost-effectiveness* analyser, 2) Nytte-/præferencebaserede resultatmål, der anvendes i *cost-utility* analyser, samt 3) Monetære resultatmål, der anvendes i *cost-benefit* analyser. Hvilket effektmål, der benyttes, hænger i høj grad sammen med, hvad den sundhedsøkonomiske analyse skal anvendes til.

Intermediære mål kan analogt med, at man ved somatiske sygdomme anvender ændrede værdier af kliniske prøver (mm Hg, EKG etc.), ved psykiske sygdomme f.eks. være patientens respons på behandlingen⁴ eller antal sengedage ved hospital-sindlæggelse. Det endelige mål for en behandling er ændringer i enten dødelighed eller sygelighed som følge af behandlingen, og respons på en behandling eller antal patientdage på hospital har en begrænset mening i forhold til disse, men har dog betydning for opnåelsen af en ændring i dødelighed eller sygelighed.

Incidensen af begivenheder eller undgåede begivenheder (som f.eks. hospitalsindlæggelser gennem en vis periode) er et andet intermediært mål. De giver ifølge Alban et

⁴Der eksisterer ikke en entydig definition af behandlingsrespons. F.eks. anvender nogle behandlingsrespons som et udtryk for, om patienten gennemfører behandlingen i hele forsøgsperioden (Finley et al. 1998), og andre definerer respons ud fra antal tilbagefald i løbet af perioden (Glazer et al. 1996).

al. (1998) større mening end ovenstående, da de er mere i overensstemmelse med kliniske mål. Problemet med brug af incidensen af begivenheder er, at ved undersøgelser med en begrænset tidshorisont kan estimatet for hvor mange begivenheder, der indtræffer eller undgås, være usikkert, ligesom der over en længere tidshorisont (som et helt livsforløb) blot kan være tale om, at begivenhederne udskydes.

Endelige mål kan være overlevelse eller leveår/forventede leveår, hvor begge er relateret til dødelighed. Disse har begrænset mening i evalueringen af skizofrenibehandling, hvor der mere lægges vægt på den livskvalitet, patienterne kan opnå gennem behandlingen (f.eks. færre tilbagefald, færre bivirkninger, bedre prognose etc.) - altså sygelighed. Mål for sygelighed eller kvalitet af liv - sundhedsstatusmål - kan derfor med fordel benyttes ved evaluering af antipsykotika. Der kan være tale om generelle sundhedsstatusindeks eller om sygdomsspecifikke sundhedsstatusindeks. Sidstnævnte er indeks, der direkte angiver patientens placering i forhold til de sygdomsspecifikke symptomer. Der gives her et mere nøjagtigt billede af, hvorledes den enkelte har det i lyset af sin sygdom i modsætning til et generelt sundhedsstatusindeks, der ikke vil være i stand til at opfange alle variationer i symptomerne ved en bestemt sygdom. Skal man sammenligne effekter ved flere forskellige sygdomme, vil det være relevant at anvende det generelle sundhedsstatusindeks, hvorimod det sygdomsspecifikke sundhedsstatusindeks kan anvendes, hvor effekten af alternative behandlinger hos personer med samme sygdom sammenlignes, som det er tilfældet her. Dog vil der så ikke være mulighed for at foretage sammenligninger med andre programmer, hvilket kan være relevant i en sundhedsøkonomisk evaluering.

Ved *nytte-/præferencebaserede resultatmål* anvendes kun ét resultatmål, f.eks. QALY's eller HYE's, hvor der indgår vægte med individers præferencer for forskellige sundhedsstatus. Nyttetmål anvendes, hvor der ønskes en sammenligning af behandlingseffekter på tværs af forskellige programmer. Et *monetært resultatmål* indeholder en opgørelse af betalingsvilje for en behandling opgjort i monetære

enheder. Metoden har videre anvendelsesmuligheder end de to ovenstående, da der her yderligere åbnes mulighed for sammenligninger på tværs af sektorer samt for at vurdere, om en behandling kan betale sig, når man ser på behandlingens netto nutidsværdi.

Det er af stor betydning, at alle relevante omkostninger og effekter ved en behandling bliver identificeret i en sundhedsøkonomisk evaluering. Det er dog ikke altid muligt eller nødvendigt at måle eller værdisætte dem alle. Årsager til at udelade omkostninger eller effekter i en senere måling kan være, at der er tale om så små omkostninger eller effekter, at de ikke vil have nogen reel betydning for resultatet, eller der kan være tale om omkostninger eller effekter, som i en evaluering går ud mod hinanden. Hvis man f.eks. vurderer omkostnings-effektiviteten ved to lægemidler, der benyttes til samme behandling, og medicinomkostningerne for dem begge er de samme, medtages medicinomkostningerne ikke i evalueringen. Uanset om omkostninger og effekter udelades af målingen eller ej, skal de under alle omstændigheder identificeres, således at brugere af evalueringen vil være i stand til på egen hånd at vurdere de nævnte omkostninger og effekter, og hvorvidt de burde være med i analysen.

Tidligere inddeltes omkostninger og effekter ved en behandling i henholdsvis direkte-indirekte- og uhåndgribelige omkostninger og effekter, jvf. Heiberg *et al.* (1995). De direkte omkostninger består her af ressourceforbruget inden for sundhedssektoren, patientens og pårørendes ressourceforbrug samt ressourceforbrug uden for sundhedssektoren. Indirekte omkostninger er det produktionstab, der forårsages af sygefravær eller nedsat arbejdsevne under sygdommen/behandlingen hos både patient og pårørende. Uhåndgribelige omkostninger er de psykiske omkostninger som angst og nervøsitet i forbindelse med en sygdom og/eller en behandling. På effektsiden er de direkte effekter selve effekten på patientens sundhed. De indirekte effekter er produktionsgevinster, som forårsages af, at nedsat arbejdsevne eller sygefravær hos patient og pårørende forbedres under og efter behandlingen. De uhåndgribelige

effekter er positive psykiske værdier, der opstår i forbindelse med behandlingen; der kan f.eks. være tale om et reduceret angstniveau. Benyttes denne omkostnings- og effektopgørelse, er det primært de direkte omkostninger og effekter, der måles og værdisættes, hvorimod indirekte- og uhåndgribelige omkostninger og effekter oftest blot identificeres grundet de store problemer, der eksisterer i forbindelse med måling og værdisætning af dem.

I dag foretrækkes en anderledes inddeling, således at omkostningerne ved en behandling inddeles i 4 komponenter, som er ændringer i brugen af ressourcer i sundhedssektoren, ændringer i brugen af ressourcer uden for sundhedssektoren, ændringer i pårørendes (informal caregivers) tidsforbrug samt ændringer i patientens tidsforbrug (til behandling)⁵. *Ressourcer i sundhedssektoren* er de omkostninger, der er forbundet med behandlingen. Det kan være tale om omkostninger i forbindelse med røntgenundersøgelser, kirurgiske indgreb, lægers og plejepersonales løn etc. Principielt skal kapitalomkostninger såvel som driftsomkostninger medtages. *Ressourcer uden for sundhedssektoren* kan f.eks. være transportomkostninger, hjælpemidler ydet fra socialektoren eller pasning af børn i forbindelse med behandlingen. *Pårørendes tidsforbrug* bør også opgøres og måles, således at man undgår bias i omkostningerne. Der kan være tale om et ret stort ressourceforbrug på dette punkt, og hvis ikke forbruget måles og værdisættes, underestimeres omkostningerne ved en behandling. Ligeså med *patientens tidsforbrug* under behandlingen. Heri inkluderes rejsetid og ventetid i forbindelse med en behandling samt naturligvis den tid, der går med selve behandlingen. Medregnes patientens tidsomkostninger ikke i analysen, vil der ifølge Luce *et al.* (1996) forekomme bias til fordel for behandlinger, der bruger meget af patientens tid i forhold til andre omkostninger fremfor behandlinger, der forbruger mange af de andre ressourcer i forhold til patientens tidsomkostninger.

⁵Luce *et al.* (1996).

Effekten af en behandling, der som nævnt ovenfor kan være ændringer i sundhedsstatus⁶, har 3 potentielle økonomiske aspekter (Luce *et al.* 1996). Det er den indre værdi af sundhed i sig selv for patienten, ændringer i patientens produktivitet, og ændringer i patientens efterfølgende forbrug af de ressourcer i sundhedssektoren, udenfor sundhedssektoren og pårørendes tidsforbrug, der er beskrevet i afsnittet ovenfor. Det kan argumenteres (Luce *et al.* 1996), at hvis målingen af sundhedsstatusændringen er tilstrækkelig omfattende, vil den inddrage de 3 potentielle økonomiske aspekter, som derfor ikke skal tælles med som omkostninger i en sundhedsøkonomisk evaluering, men implicit indgår på effektsiden.

Det er stadig meget få sundhedsøkonomiske evalueringer, der benytter sig af denne nye opgørelse af omkostninger. Den er heller ikke nævnt i retningslinierne for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler (Alban *et al.* 1998), men der er tale om en metode, der i højere grad koncentrerer sig om omkostningerne i forbindelse med behandling af en sygdom fremfor omkostningerne ved en sygdom, som den ældre omkostningsopgørelse baseres på. Det er derfor vigtigt at få den nye metode frem i lyset og få den integreret i sundhedsøkonomiske evalueringer af lægemidler.

Når de relevante omkostninger og effekter er identificeret, skal de måles. Her er det vigtigt, at de måles præcist og i passende fysiske enheder. Som nævnt ovenfor udelades eventuelt visse omkostninger og konsekvenser. I så fald skal der gøres opmærksom på det og vurderes, om det vil have indflydelse på analysens resultater. Ligeledes skal der gøres opmærksom på eventuelle problemer i forbindelse med målingen af elementerne.

Værdisætningen af omkostninger og effekter skal være troværdig. Heri ligger, at

⁶Ved en *cost-effectiveness* analyse. Er analysetypen *cost-utility* eller *cost-benefit*, vil der være tale om henholdsvis nytten af en ændring i sundhedsstatus eller betalingsvilje for en ændring i sundhedsstatus.

kilderne til værdisættelsen identificeres, hvor mulige kilder inkluderer markedspriser, patient- eller klientpræferencer og -synspunkter, politikernes synspunkter samt de professionelles vurderinger. Det skal vurderes, om markedspriser kan benyttes, og i fald det ikke er tilfældet, skal der foretages justeringer, så markedspriserne approksimeres. Enheder og mængde skal rapporteres adskilt fra værdi, så der gives mulighed for at efterprøve resultaterne. Værdisætningen af effekter skal passe til det spørgsmål, der ønskes besvaret. Det vil sige, at den type analyse (cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit), der passer bedst, skal anvendes. I den sammenhæng skal det nævnes, at når to eller flere behandlinger af samme sygdom sammenlignes, og effektmålet er det samme for hver behandling, vil det være naturligt at anvende *cost-effectiveness* analyse. Det samme gør sig gældende, hvis effekterne er ens, men der er forskellige bivirkninger ved behandlingerne. Her kan man gennemføre en *cost-effectiveness* analyse suppleret med en særskilt redegørelse for bivirkningerne. Naturligvis kan de andre analysetyper også anvendes, men de er så meget mere krævende med hensyn til information, at det er et spørgsmål, om problemstillingen nødvendiggør en analyse, der er så tung og dermed også dyrere.

På grund af folks tidspræferencer, hvor fremtidige effekter og omkostninger tillægges mindre vægt end nutidige, må omkostninger og effekter diskonteres. Det er især vigtigt, da en sundhedsøkonomisk evaluering ideelt set ønsker at beregne omkostninger og effekter over en lang tidsperiode/et helt livsforløb. I praksis er det dog ofte således, at indsamling af omkostninger og effekter sker over kortere perioder. Varer forløbet ikke mere end et par år, har diskontering af omkostninger og effekter ifølge Drummond *et al.* (1997) ikke den store betydning for resultatet, medmindre fremtidige omkostninger og effekter estimeres. Det er derfor vigtigt at se på studierne tidshorisont ved vurdering af, om omkostninger og effekter er -eller bør være-diskonteret. Ligeledes er det vigtigt at være opmærksom på, at nutidsværdien af de fremtidige omkostninger og effekter er følsom overfor valg af diskonteringsrate, hvorfor en sådan bør begrundes og eventuelt testes i en følsomhedsanalyse. Den mest

anvendte diskonteringsrate er på 5%, og denne er således blevet *de facto* konventionen for økonomiske evalueringer indenfor sundhedsområdet ifølge Drummond et al. (1997).

De fleste problemstillinger kræver, at der foretages en *inkrementel* analyse af omkostninger og effekter. Derved får man oplysninger om de ekstra omkostninger og effekter, som én behandling medfører fremfor en anden. I fald der ikke eksisterer dominans, vil et valg mellem alternative behandlinger foregå ud fra en analyse af de inkrementale omkostninger og effekter. *Dominans* kendetegnes ved, at en behandling har færre omkostninger og mindst samme effekt som en anden behandling eller alternativt har samme eller færre omkostninger og større effekt. Eksisterer der ikke dominans, vil det ikke umiddelbart være muligt at konstatere, om der eksisterer omkostnings-effektivitet, men det problem kan en inkrementel analyse (til dels) løse, idet det her er muligt at vurdere, om de ekstra omkostninger, som de øgede effekter ved at vælge én behandling fremfor en anden giver ophav til, også kan accepteres. Det er vigtigt at skelne mellem inkrementale- og marginale omkostninger og effekter. Sidstnævnte relaterer sig til ændringer i effekter eller omkostninger ved den samme behandling, hvorimod førstnævnte ser på ændringer i omkostninger og effekter ved en behandling i forhold til en anden, eller ved forskellige omfang af den samme behandling.

Som tidligere nævnt kan der forekomme en række fejlkilder i datamaterialet. Der er 4 områder, hvor usikkerhed kan indtræffe⁷: Usikkerhed relateret til variabilitet i stikprøvedata, resultaternes generaliserbarhed, ekstrapolation og analytiske metoder. Ved førstnævnte anvendes konfidensintervaller og/eller hypotesetest til at vurdere den stokastiske usikkerheds omfang. *Hypotesetest* undersøger, om en konstateret forskel afspejler reelle forskelle eller tilfældige udsving. Ved hypotesetest er der dog fejlrisici,

⁷Briggs et al. (1994).

således at både type 1 og type 2 fejl kan forekomme. *Type 1 fejl* skyldes, at man fejlagtigt afviser nulhypotesen (hvor forskelle skyldes tilfældige udsving), og *type 2 fejl* skyldes, at man fejlagtigt accepterer nulhypotesen, selv om der rent faktisk eksisterer reelle forskelle. *Konfidensintervaller* angiver den sandsynlighed, der er for, at de sande værdier falder inden for grænsen. F.eks. angiver et 95%-konfidensinterval, at der er 95% chance for at de sande værdier falder inden for disse grænser. Resultatet er statistisk signifikant, hvis konfidensintervallet ikke inkluderer nul.

Når data ikke foreligger i stokastisk format, som tilfældet er for de 3 sidstnævnte områder (usikkerhed relateret til resultaternes generaliserbarhed, ekstrapolation og analytiske metoder), vurderes usikkerheden og fejlkilder igennem *følsomhedsanalyser*. Her er der flere forskellige metoder⁸: Simpel følsomhedsanalyse, tærskel analyse, analyse af ekstremer og probabilistisk følsomhedsanalyse. Den mest anvendte metode, og den eneste, der kan anvendes til alle tre områder, er *simpel følsomhedsanalyse*. Her varieres en eller flere parametre i en evaluering over en passende variationsbredde. Derved gives der mulighed for en diskussion af resultaternes generaliserbarhed til andre rammer, hvor parametrene kan have et andet omfang og andre værdier, ligesom usikkerhed omkring hvilken analytisk metode, der bør anvendes, kan testes gennem simpel følsomhedsanalyse. Ekstrapolation af *outcome* og/eller tidshorisont, som ofte benyttes i sundhedsøkonomiske evalueringer, kan ligeledes testes ved hjælp af simpel følsomhedsanalyse. Der bør naturligvis foretages følsomhedsanalyse overfor usikre parametre i evalueringen, og der bør være en diskussion af, hvorvidt analyseresultaterne er følsomme overfor ændringer i værdierne. Hvis resultatet ikke ændrer sig væsentligt, når parametre ændres i en følsomhedsanalyse, kan det konkluderes, at der ikke er grund til erstatte det undersøgte estimat med et andet. Hvis derimod resultatet ændres væsentligt, bør det give anledning til overvejelser, om der eventuelt benyttes et fejlagtigt estimat.

⁸Ibid.

Præsentation af resultaterne

Ved præsentationen og diskussionen af analysens resultater skal vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugere af analysen, medtages. Det indebærer blandt andet, at alle ovennævnte punkter bør være gennemgået, og at undersøgeren er så eksplicit som muligt med hensyn til de vurderinger, vedkommende har gjort sig under udarbejdelsen af analysen, således at senere brugere sættes i stand til at vurdere resultaterne ud fra de omstændigheder, de mener, de kan anvende analysen under.

Som udgangspunkt bør analysens resultater præsenteres som et overordnet indeks eller ratio af omkostninger i forhold til effekter for de sammenlignede alternativer. Det kan f.eks. være en *cost-effectiveness* ratio eller en *cost-utility* ratio. Derved sikres et sammenligningsgrundlag, hvor omkostninger sættes i forhold til de tilhørende effekter. For brugere af analysen er det vigtigt at være opmærksom på, at især omkostninger men også effekter kan variere fra lokalitet til lokalitet. F.eks. vil en sengedag højst sandsynligt koste forskelligt afhængig af, om stedet er USA eller Danmark, ligesom der kan være forskelle inden for et lands grænser. Yderligere kan spørgsmålet om hvem, der bærer omkostningerne, også afhænge af sundhedsvæsenets organisering.

I studiet bør der være en diskussion af egne resultater i forhold til andres inden for den samme problemvinkel, ligesom der skal tages stilling til, om eventuelle forskelle i resultater skyldes forskelle i metodologien. Analysens generaliserbarhed må indgå i diskussionen, både når der tales om generalisering fra kliniske forsøg til hele patientpopulationen, og når der tales om generalisering til andre rammer og patientgrupper.

Andre emner af relevans for brugere af studiet kan være retfærdighed med hensyn til

fordelingen af omkostninger og effekter eller etiske problemstillinger, der opstår i forbindelse med resultaterne. Et andet interessant emne i diskussionen er, hvorvidt der overvejes problemstillinger om en eventuel implementering af behandlingen. Vurderes en implementering, givet finansielle eller andre begrænsninger? Vurderes det, om frigjorte ressourcer, hvis behandlingen ikke implementeres, kan overflyttes til andre værdifulde behandlinger? I den forbindelse ses den sundhedsøkonomiske evaluering i et noget videre perspektiv, hvor også andre problemstillinger inddrages, hvilket kan være en fordel for helhedsopfattelsen af sundhedsvæsenet.

Som nævnt ovenfor er det væsentligt, at der er mulighed for at generalisere analysens resultater. For brugere af studiet er det derfor vigtigt at vide, om der redegøres for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af omkostninger og effekter, og om kohorten eller stikprøvepopulationen er repræsentativ for hele patientgruppen i den daglige praksis. Også behandlingsform og omkostninger bør være repræsentative for normal praksis. Ovennævnte kan være svært at opnå, især hvis effekten af behandlingen opgøres gennem et klinisk forsøg, men i fald der ikke er tale om en sådan repræsentativitet, bør der gøres opmærksom på det. Skævheder i udeladte komponenter kan som før nævnt alvorligt forstyrre analysens resultater og muligheden for at generalisere dem, hvorfor der bør gøres opmærksom på, om der forekommer systematiske skævheder.

Afslutningsvis skal det tilføjes, at det overordnede indtryk af analysen bør være tilfredsstillende, således at gennemgangen af problemvinkel, metode, analyse og resultater er klar og overskuelig, og således at brugere kan vurdere, om der er belæg for de konklusioner, der drages i studiet.

2.2 Checkliste

Nedenstående checkliste opsummerer de elementer, der er diskuteret i foregående

afsnit, således at den kan anvendes ved vurderingen af de sundhedsøkonomiske evalueringer i kapitel 4.

Problemvinkel:

- 1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?
 - 1.1 Er analysens formål og problemstilling klart formuleret?
 - 1.2 Er analysens synsvinkel oplyst, og er studiet placeret i en bestemt beslutningsmæssig sammenhæng?
 - 1.3 Er valget af analytisk model styret af problemstillingen eller af de foreliggende data?
 - 1.4 Er det klart angivet hvilken analysetype, der er udført?

- 2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer (det vil sige, er det oplyst hvem, der gjorde hvad, hvor og hvor ofte)?
 - 2.1 Involverer studiet en sammenligning mellem alternativer?
 - 2.2 Er et *do-nothing* alternativ overvejet? Skulle det have været overvejet?
 - 2.3 Er nogle vigtige alternativer udeladt?
 - 2.4 Undersøger studiet både omkostninger og effekter af de aktuelle behandlinger?

Epidemiologiske metodekrav:

- 3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?
 - 3.1 Redegøres der for indsamling af kliniske data? Er det gjort gennem et RCT? Gør protokollen i så fald opmærksom på, hvad der vil ske i regulær praksis?
 - 3.2 Anvendes observerede data eller antagelser til at fastslå effektiviteten? Hvad er i så fald de potentielle bias i resultaterne?
 - 3.3 Opgives populationsstørrelsen og observationsperioden?

- 3.4 Er effektiviteten fastslået ved en oversigt over kliniske studier (f.eks. meta-analyse)? Er udvalgsmetode og inklusionskriterier opgivet ved brug af meta-analyse?
 - 3.5 Er der selektionsbias i udvalget af datakilder? Gøres der i så fald opmærksom på det i studiet?
 - 3.6 Er der informationsbias? Gøres der i så fald opmærksom på det i studiet?
 - 3.7 Er der taget højde for confounding?
- 4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?
- 4.1 Redegøres der for udstrækningen i den terapeutiske effekt?
 - 4.2 Fremgår bivirkningsfrekvensen for de forskellige alternativer?
 - 4.3 Er compliance-, bortfalds- og tilbagefaldsrater opgivet?
- 5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?
- 5.1 Fremgår inklusionskriterierne ved udvælgelse til kontrollerede studier?
 - 5.2 Er hoveddiagnose og eventuel underdiagnose opgivet?
 - 5.3 Redegøres der for sygdomserfaring og tidligere behandlingsrespons?

Metodekrav inden for økonomisk evaluering:

- 6 Er effektmålet egnet til formålet?
- 6.1 Passer effektmålet til den valgte analysetype?
 - 6.2 Er der ved *cost-effectiveness* analyse valgt intermediaære- eller endelige mål?
- 7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?
- 7.1 Er omfanget passende for det pågældende spørgsmål?
 - 7.2 Er alle relevante synsvinkler dækket? (Mulige synsvinkler inkluderer

samfundet, patienten og tredjepart. Andre synsvinkler kan også være relevante afhængig af den pågældende analyse)

- 7.3 Er både kapitalomkostninger og driftsomkostninger inkluderet?

- 8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?
 - 8.1 Er nogle af de identificerede elementer udeladt af målingen? Indebærer det i så fald, at de ikke har nogen betydning i den efterfølgende analyse?
 - 8.2 Gør specielle omstændigheder (f.eks. forenet brug af ressourcer) målingen vanskelig? Er disse omstændigheder behandlet passende?

- 9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?
 - 9.1 Er kilderne til værdisættelsen identificeret?
 - 9.2 Er markedspriser anvendt ved ændringer, der involverede forøgede eller reducerede ressourcer?
 - 9.3 Er der foretaget justeringer, hvor der ikke eksisterer markedspriser, eller hvor markedspriserne ikke reflekterer reelle værdier, således at markedspriserne approksimeres?
 - 9.4 Rapporteres pris og mængde adskilt fra værdi?
 - 9.5 Er værdisætningen af konsekvenser passende for det pågældende spørgsmål?

- 10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?
 - 10.1 Er omkostninger og konsekvenser, der forekommer i fremtiden, diskonteret til deres nutidsværdi?
 - 10.2 Er den valgte diskonteringsrate retfærdiggjort?

- 11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved

de alternative behandlinger?

11.1 Er de inkrementale omkostninger frembragt ved et alternativ i forhold til et andet alternativ sammenlignet med de ekstra effekter, benefits eller nytte, der er frembragt?

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

12.1 Er der udført passende statistiske analyser i fald, der er tale om stokastiske omkostnings- eller effektdata?

12.2 Er omfanget af værdier (for nøgleparametre) retfærdiggjort i en eventuel følsomhedsanalyse?

12.3 Er studieresultaterne følsomme overfor ændringer i værdierne?

Præsentation af resultaterne:

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

13.1 Er analysens konklusioner baseret på et overordnet indeks eller ratio af omkostninger i forhold til konsekvenser (f.eks. *cost-effectiveness ratio*)?

13.2 Er resultaterne sammenlignet med andres resultater inden for samme problemstilling? Er der i så fald taget forbehold for potentielle forskelle i metodologi?

13.3 Diskuterer studiet resultaternes generaliserbarhed i forhold til andre rammer og patient/klient grupper?

13.4 Hentyder studiet til eller tager det andre vigtige faktorer i betragtning i det valg eller den beslutning, der var under overvejelse (f.eks. fordelingen af omkostninger og konsekvenser eller relevante etiske problemstillinger)?

13.5 Diskuterer studiet problemstillinger vedrørende implementering, som

f.eks. muligheden for at indføre den 'foretrukne' behandling givet eksisterende finansielle eller andre begrænsninger, og uanset om frigjorte ressourcer kunne overflyttes til andre værdifulde programmer/behandlinger?

- 14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?
 - 14.1 Redegøres der for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af omkostninger og konsekvenser?
 - 14.2 Er testpopulationen repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling?
 - 14.3 Er behandlingsform og omkostninger repræsentative for normal praksis?
 - 14.4 Er der konsekvente skævheder i udeladte komponenter?

- 15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?
 - 15.1 Er gennemgangen klar og overskuelig
 - 15.2 Er der belæg for konklusionerne?

Kapitel 3 Skizofreni og risperidon

Skizofreni er den hyppigste årsag til langvarig behandling med antipsykotiske stoffer. Patientgruppen er meget heterogen, hvorfor det kan være vanskeligt at generalisere fra en undersøgelse blandt en patientgruppe til andre patientgrupper og rammer.

I den medicinske behandling skelnes mellem typiske (traditionelle) og atypiske antipsykotiske præparater. De typiske antipsykotika (incl. haloperidol) har traditionelt været anvendt i behandlingen af skizofrene patienter. De har en vis effekt på positive psykotiske symptomer, ingen eller ringe direkte effekt på de negative symptomer og en tendens til at fremkalde såvel motoriske som emotionelle og kognitive bivirkninger (Glenthøj et al. 1998). De bivirkninger, der har størst indflydelse på, om patienterne følger behandlingen (udviser compliance), er de ekstrapyramidale symptomer (EPS): parkinsonisme, akathisi, tardiv dyskinesi og tardiv dystoni. EPS kan være udtalt ved behandling med et typisk antipsykotika.

De atypiske præparater (incl. risperidon, olanzapin, clozapin) er kendetegnet ved, at de ikke medfører EPS i så høj grad som de traditionelle antipsykotika. Derudover er der sandsynligvis en vis effekt på negative skizofrene symptomer, og der er tegn på færre kognitive bivirkninger (Glenthøj et al. 1998). Et problem ved clozapin er dog, at behandlingen kan medføre agranulocytose, som er en alvorlig svækkelse af immunforsvaret, og derfor er forbundet med ugentlige blodprøver. Derfor foreskrives dette præparat primært til patienter, der er behandlingsresistente (de responderer ikke på behandlingen) eller -intolerante (de kan ikke tolerere bivirkningerne ved behandlingen) overfor andre præparater. Ifølge Glenthøj et al. (1998) er effekten og sikkerheden ved risperidon veldokumenteret. Derfor kan præparatet anvendes som førstevalgspræparat i behandlingen af psykotiske tilstande. I denne rapport vurderes risperidon dog primært som andetvalgspræparat, idet de foreliggende undersøgelser

primært har undersøgt risperidon i forbindelse med behandling af behandlingsresistente og -intolerante patienter.

Det kan have stor betydning for behandlingens kliniske effekt hvilke doser, der anvendes. Således anvendes haloperidol normalt i doser på 20 mg/dag, risperidon har en optimal dosis på 6 mg/dag, der ikke bør overskrides, olanzapin anvendes normalt i doser på 15 mg/dag. Der er naturligvis ikke tale om, at disse doser ikke kan fraviges, da det er individuelt fra patient til patient hvor stor en dosis, der er nødvendig, og som vedkommende kan tolerere uden alt for alvorlige bivirkninger. Men man skal i vurderingen af de sundhedsøkonomiske evalueringer af risperidon være opmærksom på den anvendte dosis, da denne kan have indflydelse på blandt andet patientens compliance.

Kapitel 4 Vurdering af økonomiske evalueringer af risperidon

Vurderingen koncentrerer sig om de økonomiske evalueringer af risperidon, der er fundet gennem søgning i Medline og gennemgang af Foster *et al.* (1998). Der er tale om analyser, hvor der for det første er en sammenligning af risperidon med mindst én anden behandling, og hvor der er en opgørelse af omkostninger i forhold til effekter. Visse af evalueringerne drejer sig dog om omkostningsminimering (CMA), men her er det blot konstateret på forhånd hvilken behandling, der er den mest effektive, således at selv om resultatet opgøres som nettobesparelse ved at anvende én behandling fremfor en anden, så er effekterne ved de alternative behandlinger inddraget. Vurderingen af de enkelte økonomiske evalueringer er bygget op omkring checklisten i kapitel 2.

Studie 1 Albright *et al.* (1996a og 1996b)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Studiernes formål er at vurdere ændringerne i ressourceforbrug og dermed omkostninger relateret til initiering af risperidonbehandling for kronisk skizofrene patienter. Der er ikke angivet nogen synsvinkel for studiet, og analysetypen er ikke eksplicit angivet, men der må være tale om en omkostningsminimeringsanalyse (CMA), eftersom det antages, at risperidonbehandling er mindst lige så effektiv som traditionel behandling, og det ændrede ressourceforbrug - og dermed de ændrede omkostninger - i forbindelse med initiering af risperidonbehandling beregnes.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

De behandlinger, der anvendes før initiering af risperidonbehandling, er beskrevet i Albright *et al.* (1996b), og der er tale om en række traditionelle behandlinger samt behandling med clozapin. Der er ikke anført dosering for hverken risperidon eller de andre behandlinger, hvilket som før nævnt kan være et problem ved vurderingen af

behandlingernes effekt. Behandlingsformen er ambulant og klinisk, men det er ikke eksplicit angivet i studiet. Det kan man dog selv vurdere ud fra resultattabellerne i studiet.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er tale om et retrospektivt, *mirror-image* studiedesign, hvor data indsamles fra databaser. Det angives ikke, om der er tale om *intention-to-treat* eller *completer* analyse. Andre undersøgelser fremføres som bevis på risperidons effektivitet. Der er her risiko for, at kun et udvalg af kliniske studier er inddraget i denne vurdering - at der er sket en selektion af kilder. Der er ikke foretaget meta-analyse af disse undersøgelser. Yderligere er der tale om en kort observationsperiode - 10 måneder før og 10 måneder efter initiering af risperidonbehandling. Undersøgelsespopulationen er ligeledes forholdsvis begrænset. Det kan derfor konstateres, at studiedesignet ikke er specielt velegnet, da der kan forekomme problemer med både den interne og den eksterne validitet.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Der er ikke givet oplysninger om hverken terapeutisk effekt, bivirkningsfrekvens, compliance-, bortfalds- eller tilbagefaldsrater. Årsagen er, at det antages, at effektiviteten af de alternative behandlinger allerede er fastslået.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

De demografiske variable alder og køn er opgivet. Derimod er der ingen beskrivelse af tidligere sygdomserfaring. Tidligere behandlingsrespons er enten behandlingsresistens eller -intolerans, som er de to faktorer, der kan medføre skift fra traditionel behandling til behandling med risperidon. De patienter, der inkluderes i undersøgelsen, har modtaget mindst en recept på risperidon i undersøgelsesperioden. Det anføres, at hoveddiagnosen er kronisk skizofreni.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Der anvendes ikke effektmål i studiet, men det antages, at risperidon er mindst lige så effektiv og bedre kan tåles end traditionelle antipsykotika.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Perspektivet for analysen anføres ikke, hvorfor det ikke kan vurderes, om alle relevante omkostninger medtages. Det ressourceforbrug, der medtages, er hospital-sindlæggelser (inklusive det samlede antal sengedage), lægebesøg, ressourceforbrug knyttet til sundhedsydelse indenfor det psykiatriske område (mental health services) samt medicinforbrug.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Ressourceforbrug er målt i passende fysiske enheder, og de elementer, der identificeres, måles ligeledes. Der er ikke gjort opmærksom på, om specielle omstændigheder gjorde målingen vanskelig.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Der angives enhedsomkostninger for sengedage på hospital og for sundhedsydelser inden for det psykiatriske område, men det er ikke anført, om de bygger på markedspriser eller tidligere beregnede enhedsomkostninger, eller om der er tale om skøn. Omkostninger ved lægebesøg hentes fra regningsdata. Selve enhedsomkostningen ved lægebesøg er ikke opgivet, men både ressourceforbrug og omkostninger forbundet hermed er opgivet. Hvad medicinforbruget angår, er der her kun angivet de samlede totale omkostninger, der ligeledes stammer fra regningsdata. Det er således ikke muligt at adskille pris og mængde fra selve værdien ved medicinforbruget, hvilket gør det problematisk at efterprøve resultaterne.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Undersøgelsen løber over en kort periode, så det er ikke nødvendigt at justere for forskelle i tidshorisont, hvilket heller ikke er gjort.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der foretages en inkrementel omkostningsanalyse, således at den ændring i omkostninger, som ændringen i ressourceforbruget giver anledning til, beregnes. Studiet viser, at risperidon dominerer alternativ behandling, da det antages, at behandling med risperidon er mindst lige så effektiv som traditionel behandling, og at der er færre omkostninger forbundet dermed.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget test for statistisk signifikante ($p < 0.05$) ændringer i ressourceforbrug før og efter initiering af risperidonbehandling. Her konkluderes det, at der er en statistisk signifikant ændring i antallet af sengedage før og efter. Alle lægebesøg og alle sundhedsydelser på det psykiatriske område under et viser en statistisk signifikant ændring i ressourceforbrug, hvorimod det kun er få elementer inden for disse to kategorier, der i sig selv er statistisk signifikante. Ændringen i medicinomkostninger er ligeledes statistisk signifikant med undtagelse af antiparkinson medicin, hvor der ikke er nogen statistisk signifikant ændring af omkostningerne før og efter initiering af risperidonbehandling.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

I Albright et al. (1996a) er der ingen sammenligning af andre studier indenfor samme problemstilling, ligesom der mangler en diskussion af eventuelle svagheder i studiets

design. I Albright et al. (1996b) er der derimod en mere udførlig diskussion af de begrænsninger, der er i studiedesignet. Blandt andet diskuteres studiets generaliserbarhed, der vurderes at være begrænset grundet studiedesignet (retrospektiv, *mirror-image* analyse), problemerne omkring den heterogene gruppe, som skizofrene patienter udgør, samt at data indsamles via en database, og derfor ikke er af så god kvalitet og så omfattende, som de burde være. I samme studie er der yderligere en diskussion af, hvorvidt de ændringer i ressourceforbrug, der konstateres, eventuelt kan skyldes ændringer i sundhedssystemets infrastruktur. Her konkluderes det, at det ikke er tilfældet. Ligeledes diskuteres andres resultater indenfor samme problemstilling, og der er en meget kort diskussion af eventuelle forskelle i metodologi.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Det kan ikke vurderes, om der redegøres for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af ressourceforbrug og omkostninger. Behandlingsform og omkostninger er repræsentative for rutinemæssig praksis, da undersøgelsen netop studerer disse under rutinemæssig praksis. Men analysedesignet medfører, at det er problematisk at generalisere analysens resultater. Det skyldes, at der er tale om en retrospektiv, *mirror-image* undersøgelse. Ligeledes angives det ikke, om patienterne får en kontinuert behandling med risperidon eller ej men kun, at de mindst én gang har fået en recept på risperidon - det er således heller ikke angivet, om de benyttede recepten. Det er ikke anført, om der er tale om *intention-to-treat* eller *completer* analyse, hvilket yderligere gør en generalisering af resultaterne vanskelig. Ligeså er det problematisk, at der mangler oplysninger om dosering af medicin samt behandlingsudfald, herunder compliance, bortfald og tilbagefald. Derudover er et problem som nævnt, at pris og mængde ikke holdes adskilt ved beregningen af medicinomkostninger, hvilket betyder, at det er vanskeligt at efterprøve resultaterne.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Gennemgangen mangler en del oplysninger, hvilket i Albright et al. (1996a) højst

sandsynligt skyldes, at der er tale om en *poster*, hvor der kun er en begrænset mængde plads til rådighed. I Albright et al. (1996b) er der en mere grundig gennemgang af studiet, men ikke desto mindre mangler der vigtige oplysninger for læsere og brugere af studiet. Metodegrundlaget medfører yderligere, at det ikke kan konstateres med sikkerhed, at der er belæg for de konklusioner, der drages ud fra datamaterialet.

Studie 2 Carter et al. (1998)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet er at måle de inkrementale ændringer i det årlige forbrug af sundhedsressourcer forbundet med initiering af risperidonbehandling i et system, der leverer, hvad de kalder aggressiv ambulant behandling (aggressive community-based therapy). Perspektivet er institutionens, og analysetypen er en omkostningsminimeringsanalyse, selv om sidstnævnte ikke fremgår eksplicit af artiklen. Der er således en relativt grundig gennemgang af problemstillingen.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

En uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer foreligger ikke. Reelt er der en sammenligning med de antipsykotika, der anvendes før initiering af risperidonbehandling, men det gøres der ikke eksplicit opmærksom på, ligesom disse alternativer ikke er beskrevet. Der er heller ikke anført nogen dosering for risperidon. Behandlingsformen i undersøgelsen er klinisk og ambulant. Kun økonomiske data inddrages i analysen, hvorimod klinisk effekt ikke medtages.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der anvendes et retrospektivt, *mirror-image* studiedesign, hvilket kan være problematisk. Der anvendes *intention-to-treat* analyse. Det er en fordel, da også de personer, der falder fra risperidonbehandling i løbet af undersøgelsesperioden tælles med. Dermed gives der et mere realistisk billede af ressourceforbrug og omkostninger.

Undersøgelsespopulationen består af 61 patienter, og der er en observationsperiode på minimum 7 måneder før og 7 måneder efter initiering af risperidonbehandling, hvilket er meget få patienter og en kort periode. Der foreligger som nævnt ingen kliniske data, men kun data om ressourceforbrug og omkostninger. Det kan alt i alt konstateres, at studiedesignet kun delvist er velfunderet.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Der redegøres for, hvorvidt patienter tager risperidon i mindst 70% af observationsperioden. Men data for terapeutisk effekt, bivirkninger, compliance og tilbagefald opgives ikke. Således kan det konstateres, at beskrivelsen af alternativernes behandlingsudfald er begrænset.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Der er tale om en forholdsvis grundig beskrivelse af de inkluderede patienters karakteristika. Det er anført, at diagnosen er enten skizofreni eller skizoaffektiv psykose. Patienterne er primært enten behandlingsresistente eller -intolerante overfor tidligere behandling, men det er ikke en betingelse for at inkludere patienter i studiet. Der redegøres kun for sygdomserfaring i den forstand, at en parameter er, hvorvidt den enkelte patient har været indlagt mindst en gang i perioden før initiering af risperidonbehandling. Der redegøres ikke for behandlingsrespons. Demografiske variable som køn, alder, race, civilstand og uddannelseslængde opgives.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Det konstateres fra gennemlæsning af RCT's af risperidonbehandling, at denne er mere effektiv end behandling med traditionelle antipsykotika. Der anvendes derfor ikke effektmål i studiet udover de ændringer i ressourceforbrug, risperidonbehandlingen genererer. Man kan således sige, at den økonomiske effektivitet bestemmes, men ikke den kliniske effektivitet, som også er en relevant størrelse i sundhedsøkonomiske evalueringer.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Det relevante ressourceforbrug og de dertil hørende omkostninger er identificeret. Ressourceforbrug i forbindelse med akut klinisk behandling, døgn- eller daginstitutioner samt andre ambulante serviceydelser måles. Derudover bestemmes omkostningerne ved forbrug af medicin. Det kan ikke vurderes, om både kapitalomkostninger og driftsomkostninger er inkluderet i analysen, da der opgives enhedsomkostninger for de forskellige elementer uden, at det diskuteres, hvordan disse er fremkommet.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Alle de identificerede elementer er også inkluderet i selve målingen. Det er ikke anført, om specielle omstændigheder gør målingen vanskelig. Ressourceforbruget er målt i passende fysiske enheder. Det kan dog være et problem - som det nævnes i studiet - at medicinforbrug estimeres ud fra data i patientjournalen, da der ikke er mulighed for at kontrollere, om medicinen på recepten rent faktisk udleveres. Der kan således være tale om upræcise informationer angående medicinforbruget.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Der er anvendt nationale gennemsnitspriser på de enkelte elementer af ressourceforbruget, og kilderne er opgivet. Pris og mængde rapporteres adskilt fra værdi, således at det er muligt at efterprøve resultaterne. Det er dog problematisk, at kun den samlede værdi af risperidon og anden psykotropisk medicin opgives, hvorimod enhedsomkostninger og mængde ikke opgives.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Studiet løber over en kort periode, hvorfor det ikke er nødvendigt at justere for forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der er foretaget en analyse af de ændringer i ressourceforbrug og omkostninger, der indtræffer efter initieringen af risperidonbehandling. Det konstateres, at den stigning i medicinudgifter, der følger af behandling med risperidon, er højere end faldet i de andre omkostninger, hvorfor behandling med risperidon er forbundet med en lille stigning i de samlede omkostninger.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget signifikantest af forskellene i ressourceforbruget før og efter initiering af risperidonbehandlingen. Resultatet af disse er, at ændringerne ikke er statistisk signifikante. Det diskuteres, at undersøgelsespopulationen er for lille til, at man kan opnå statistisk signifikante resultater i den praksis, man fører på stedet. Yderligere er der udført følsomhedsanalyse for ændringer i sengedage på hospital. Her konstateres det, at et fald på mindst 28% i antallet af sengedage fuldstændig vil opveje den estimerede stigning i medicinomkostninger.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Der kan i sagens natur ikke være tale om at basere analysens konklusioner på et overordnet indeks eller ratio af omkostninger i forhold til effekter. I stedet vælges at se på nettoændringen i omkostninger efter initiering af risperidonbehandling. Der er sammenlignet med andres resultater inden for samme problemstilling, og der er en kort diskussion af forskelle i metodologi og studiedesign. Diskussionen af undersøgelsens generaliserbarhed er meget grundig. Her konstateres det, at studiet ikke kan generaliseres til andre rammer end de nuværende. Det skyldes blandt andet, at behandling af institutionens patienter primært er baseret på ambulante behandling,

hvorfor der kan være tale om større ressourcebesparelser de steder, hvor der er flere hospitalsindlagte patienter. Andre problemer er, at behandlingen med risperidon på tidspunktet for undersøgelsen er nyindført, og at praksis kan have ændret sig siden, samt at der er tale om en retrospektiv, *mirror-image* analyse med en lille undersøgelsespopulation, der ligeledes har visse begrænsninger i designet. Alt i alt en meget grundig diskussion af studiets generaliserbarhed.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Data er baseret på rutinemæssig praksis, hvorfor testpopulation, behandlingsform og omkostninger er repræsentative for den rutinemæssige praksis. Ligeledes er der tale om en *intention-to-treat* analyse, så der redegøres for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af ressourceforbrug og omkostninger. Men jævnfør spørgsmål 13 er der andre elementer, der gør en generalisering af analysens resultater problematisk. Alt i alt kan det konstateres, at studiets resultater ikke kan generaliseres.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Gennemgangen er klar og overskuelig, og de enkelte elementer er for det meste skilt klart ud fra hinanden. Dog mangler der en del oplysninger, jævnfør diskussionen ovenfor, og resultaterne er ikke statistisk signifikante. Yderligere advarer studiets forfattere som nævnt mod en generalisering til andre patientgrupper og rammer. Generelt medfører studiedesignet, at de opnåede resultater er tvivlsomme.

Studie 3 Finley et al. (1998)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Det er anført, at formålet med studiet er at bestemme de finansielle og kliniske virkninger af behandling med risperidon ved psykotiske sygdomme hos en population af veteraner. Der er derfor tale om en kasseanalyse af omkostninger i forbindelse med risperidonbehandling af patienter med forskellige diagnoser inden for skizofreni.

Synsvinklen er hos den institution, hvor patienterne er indlagt i udgangspunktet. Yderligere anføres det i diskussionen, at et andet formål er at foretage en foreløbig vurdering af risperidons omkostningseffektivitet. Det kan derfor konkluderes, at ovennævnte spørgsmål kan besvares bekræftende.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Der foretages ikke sammenligning med en alternativ behandling, ligesom det ikke anføres hvilke behandlinger, patienterne gennemgår, før initiering af behandling med risperidon. Doseringen af risperidon er angivet til gennemsnitligt 6 mg/dag ved slutningen af perioden for de patienter, der indtager risperidon i hele 1-års perioden. For de personer, hvor risperidon ikke giver terapeutisk respons, er den gennemsnitlige behandlingstid kortere, og patienterne her indtager gennemsnitligt 6.2 mg/dag. Det må antages, at alternativet er behandling med traditionelle antipsykotika, og det burde været uddybet nærmere i studiet.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er tale om et retrospektivt, *mirror-image*, (*intention-to-treat*) studie. Data før initiering af risperidonbehandling er indsamlet retrospektivt, hvorimod data efter initieringen er indsamlet løbende indtil et år efter. Som nævnt i kapitel 2 er et retrospektivt studie ikke et velegnet studiedesign, hvis man vil undgå bias i analysens resultater. Ligeledes er der også problemer forbundet med at anvende *mirror-image* analyse, da der her ikke er sikkerhed for, at de omkostnings- og effektforskelle, der opnås fra den ene periode til den anden, er reelle forskelle. Ifølge Finley et al. er der anvendt *intention-to-treat* analyse, men visse omkostninger er ikke medtaget for de patienter, der falder bort undervejs, hvorfor det er en sandhed med modifikationer. Yderligere er der tale om en meget lille kohorte: n=50 ved målingen af klinisk effekt, og n=57 ved målingen af omkostninger. Differencen skyldes, at 50 patienter gennemgik mindst 14 dage med kontinuert behandling, hvor patientjournalen havde komplette data. Yderligere 7 patienter faldt bort før de første 14 dage grundet

bivirkninger, men disse inkluderes i analysen, hvor de kan, dvs. i omkostningsanalysen.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Effekten af behandlingen vurderes ud fra, om patienterne stadig er i behandling med risperidon et år efter initieringen, hvilket sættes lig med, at der er behandlingsrespons. Er det tilfældet, konkluderes det, at behandlingen er effektiv. Hvis derimod patienterne i tidsrummet mellem initieringen og indtil et år efter falder fra, konkluderes det, at patienterne ikke er modtagelige for behandlingen, som derfor ikke er effektiv i disse tilfælde. Yderligere behandlingsudfald, der beskrives er: antal dage på hospital i de 12 måneder før og efter initieringen af risperidon, ændringer i antallet af psykotropisk medicin ordineret samtidig med risperidonbehandlingen, samt ændringer i historisk *Clinical Global Impressions* (CGI). Der er ikke angivet nogen bivirkningsfrekvenser for behandlingen før og med risperidon. Bortfaldsraten opgives, hvorimod compliance og tilbagefaldsrate ikke er anført. Der er således givet grundig beskrivelse af visse elementer, hvorimod andre elementer ikke er beskrevet i studiet

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Patienter inkluderet i undersøgelsen opfylder følgende kriterier: De er enten behandlingsresistente, defineret som manglende respons på en dosis på mindst 500 mg chlorpromazin ækvivalenter af to forskellige traditionelle antipsykotika i en periode af mindst 6 ugers kontinuert behandling. Eller de er intolerante overfor den traditionelle behandling, da de udviser moderat til alvorlig tardiv dyskinesi eller ekstrapyramidale effekter, hvor disse ikke er afhængige af dosering af det pågældende antipsykotika eller administrationen af anticholinerge agenter. Hoveddiagnoserne er ligeledes anført. Der redegøres for sygdomserfaring i form af tidligere hospitalsindlæggelser, og da der kun inkluderes patienter, der er behandlingsresistente eller -intolerante overfor traditionelle antipsykotika, redegøres der ligeledes for tidligere behandlingsrespons. Der er givet oplysninger om andre demografiske variable, som

er alder, køn, antal dage på hospitalet før og efter initieringen af risperidon samt stof- og alkoholmisbrug. Alt i alt en grundig beskrivelse af patientkarakteristika.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Effektiviteten af behandlingen med risperidon konstateres ud fra behandlingsrespons. Det kan diskuteres, hvorvidt effektmålet er velegnet til formålet, da de angivne effekter er intermediære mål. Derfor kan det ikke umiddelbart konkluderes, at der er en sammenhæng mellem behandlingsrespons og behandlingens effektivitet, da der som diskuteret i kapitel 2 kan være problemer med at påvise sammenhængen mellem intermediære- og endelige effektmål. Yderligere benyttes andre intermediære mål til validering af ovenstående effektmål. Også her vurderes det, at effekten er positiv.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

På omkostningssiden inkluderes medicinomkostninger og omkostninger i forbindelse med hospitalsindlæggelse, hvilket er de omkostninger, der er forbundet med en kasseanalyse af den pågældende institution. Det er en mangel, at der i forbindelse med de patienter, der stopper med risperidonbehandlingen og går tilbage til den oprindelige behandling, kun udregnes medicinomkostninger for tiden under risperidonbehandling, hvorimod efterfølgende medicinomkostninger ignoreres. Disse bør stadig være med, da de jo ligeledes er en udgift for institutionen - medmindre patienten helt forlader institutionen. Yderligere fremgår det ikke, om hospitalsomkostninger for samme patienter, efter at behandlingen med risperidon afbrydes, er medtaget eller ej. Angivelsen af en *intention-to-treat* analyse tyder på, at disse omkostninger er medtaget, men eftersom det reelt ikke er tilfældet i beregningen af medicinomkostninger, kan man ikke umiddelbart gå ud fra, at hospitalsomkostningerne er beregnet ud fra *intention-to-treat* principper. Der kan derfor være tale om en underestimering af omkostningerne i forbindelse med risperidonbehandling. Medicinomkostningerne i

forbindelse med traditionel behandling før behandling med risperidon er heller ikke talt med hvilket betyder, at der også her sker en underestimering af omkostningerne. Effektsiden kan heller ikke betragtes som fyldestgørende, men på den anden side, kan man heller ikke medtage *alle* effekter, når der anvendes intermediære mål, og især når der er tale om et retrospektivt studie, må man ofte 'nøjes' med at anvende de forhåndenværende data. Det er ikke anført, om både kapital- og driftsomkostninger inkluderes.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Både omkostninger og effekter af risperidonbehandlingen er målt præcist i passende fysiske enheder. Alle de identificerede omkostninger og konsekvenser måles, men det er ikke angivet, om specielle omstændigheder gør målingen vanskelig.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Ved værdifastsættelsen af risperidon anvendes markedspriser, og pris og mængde er rapporteret adskilt. Ved værdifastsættelsen af hospitalsomkostninger er kun angivet en enhedspris, hvorimod kilden til denne ikke er angivet. Der er derfor ikke mulighed for læsere af studiet at vurdere, hvorvidt denne pris er rimelig. Enhedsomkostningen for hospitalsindlæggelse er dog rapporteret adskilt fra sengedage på hospitalet, således at resultaterne kan efterprøves. Effekterne værdisættes ikke, da der er tale om naturlige enheder.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Da undersøgelsen løber over en relativt kort periode, er fremtidige omkostninger og konsekvenser ikke diskonteret til deres nutidsværdi, hvilket heller ikke er nødvendigt.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Omkostninger og konsekvenser sammenholdes ikke, og dermed foretages der heller ikke inkrementel analyse. I stedet beregnes nettoændringen i omkostninger. I det studiet både angiver positiv effekt og omkostningsbesparelser ved behandling med risperidon, er der tale om dominans, hvorfor en inkrementel analyse er overflødig.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget hypotesetest af effektdata, og det konkluderes, at der er signifikante forskelle før og efter initieringen af risperidonbehandling for de patienter, der responderer på behandlingen, og i de fleste tilfælde også for de patienter, der ikke udviser behandlingsrespons. Det må derfor være et åbent spørgsmål, hvorvidt behandlingsrespons er nok til at udtrykke behandlingseffekt, da der åbenbart også er effekt på visse parametre, selv hos de patienter, der ikke udviser behandlingsrespons. Der er ikke foretaget følsomhedsanalyse af data for ressourceforbrug eller omkostninger.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Studiet anfører den nettobesparelse, der opnås ved risperidonbehandling af den pågældende patientgruppe - både totalt og per patient og per patient med respons. Der er i undersøgelsens diskussion foretaget sammenligninger med andres resultater indenfor samme problemstilling, og deriblandt foretaget en diskussion af forskelle i metodologi. Der er også foretaget en diskussion af studiets generaliserbarhed som fremgår under næste spørgsmål.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Som undersøgelsens forfattere selv gør opmærksom på, er der problemer med generaliserbarheden af resultaterne. Der er for det første tale om et retrospektivt

mirror-image studie, som begrænser anvendeligheden af resultaterne uden for de angivne rammer. For det andet er der tale om en population af mandlige veteraner, som naturligvis ikke kan generaliseres til hele populationen af skizofrene patienter. For det tredje er der tale om en meget lille undersøgelsespopulation. Yderligere viser inklusionskriterierne, at der kun er tale om risperidonbehandling ved patienter, som i forvejen er resistente eller intolerante over for traditionelle antipsykotika.

Som nævnt redegøres der ikke for hele undersøgelsespopulationen ved beregningen af omkostninger: Ved patienter, der ikke er modtagelige for risperidonbehandling, beregnes der ikke omkostninger efter, at vedkommende har afsluttet behandling med risperidon og frem til 1 år efter initieringen af behandlingen. Det er en medvirkende årsag til, at omkostningerne underestimeres.

Der er ikke tale om et klinisk forsøg, så derfor er testpopulationen repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling, da det netop er under en sådan, at oplysningerne er indhentet. Behandlingsform og omkostninger er ligeledes repræsentative for normal praksis (med undtagelse af, at ikke alle omkostninger er medtaget). Der kan dog som nævnt ikke generaliseres til bredere patientpopulationer eller andre rammer.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Generelt medfører studiedesignet en del mangler i det metodologiske grundlag for undersøgelsens resultater, som ovenstående gennemgang viser. Anvendelsen af retrospektive *mirror-image* studier er begrænset og kan som regel kun sige noget om den bestemte population, der undersøges. Forfatterne gør dog selv opmærksom på, at resultater fra en så homogen gruppe ikke kan generaliseres til større grupper eller rammer. Et yderligere problem, som forfatterne ignorerer, er, at selv om det angives, at der er tale om *intention-to-treat* analyse, er en sådan ikke foretaget konsekvent, hvorfor ikke alle omkostninger ved behandlingsudfaldet manglende respons medtages.

Det er derfor tvivlsomt, om der er belæg for den konklusion - at risperidon er et dominant behandlingsalternativ - som studiet fremfører.

Studie 4: Ginsberg et al. (1998)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet angives at være en “*cost-benefit* analyse”, der skal hjælpe beslutningstagere til at vurdere, om risperidon skal inkluderes i den basale pakke med serviceydelser, som alle borgere i Israel har ret til. Der beregnes omkostninger ud fra to synsvinkler i studiet. Det er sundhedsvæsenets samt samfundets synsvinkel. Selv om det anføres, at der er tale om en *cost-benefit* analyse, så opfylder studiet ikke kriterierne for en sådan. Derimod er der snarere tale om en økonomisk kalkule af ressourcebesparelser i forhold til medicinforbrug.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Behandling med henholdsvis risperidon (6 mg/dag), clozapin (350 mg/dag) og haloperidol (20 mg/dag) sammenlignes. Således kan relevante alternativer siges at være inddraget i studiet. Ifølge studiet undersøges både omkostninger og *benefits* ved de alternative behandlinger, men reelt er der tale om, at ændringer i ressourceforbrug og de dermed forbundne omkostninger undersøges.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Grundlaget er en beslutningsanalytisk model, der er baseret på antagelser omkring visse ressourceforbrugskomponenter. Antagelserne omkring klinisk effekt og ressourceforbrug er ikke fremkommet gennem meta-analyse, men derimod ved en gennemgang af tidligere kliniske og retrospektive studier. Yderligere er antagelserne omkring den kliniske effekt ikke angivet, og det kan derfor ikke vurderes, hvorvidt det antages, at denne er forskellig eller ens for de alternative behandlinger. Der er ikke taget højde for, hvorvidt der er belæg for de konklusioner, der drages i disse studier

og derfor, om der er tale om gyldige og pålidelige resultater. Ligeledes anføres det heller ikke, om der er tale om *intention-to-treat* eller *completer* analyse.

Følgende protokol anvendes i modellen: Alle patienter, der hospitalsindlægges på grund af et nyt anfald af skizofreni, behandles i 6 måneder med traditionel antipsykotika. De patienter, der ikke responderer på behandlingen (35%), behandles i stedet med risperidon eller clozapin i et 6 måneders forsøg. Responderer de ikke på hverken risperidon eller clozapin, vender de tilbage til behandling med traditionel antipsykotika.

Observationsperioden er 6 måneder, som ekstrapoleres til 31.1 år (som er ca. 71% af den gennemsnitlige resterende levetid for en patient med alderen 34.7 år, som er gennemsnitsalderen ved den første hospitalsindlæggelse eller daginstitution (day care) for en skizofren patient). Visse elementer i studiet kan være svære at gennemskue. F.eks. om de 6 måneders forsøg gennemføres for alle, før der skiftes præparat, eller om der estimeres bortfald i løbet af perioderne. Det er tvivlsomt, hvorvidt studiet er velfunderet.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Det antages, at respons ved traditionel behandling er 65%, og at 6.3% udskrives efter 1 års hospitalsindlæggelse. Der anvendes estimater for risperidons og clozapins virkningsfuldhed, og estimaterne kombineres med følsomhedsanalyse. Der redegøres for udstrækning i terapeutisk effekt i den forstand, at der diskuteres resultater fra tidligere RCT's. Antagelser om bivirkningsfrekvens, compliance, bortfald og tilbagefald angives ikke, omend resultater fra tidligere studier, der diskuteres i indledningen, kan være anvendt. Det anføres ikke, om behandlingen er klinisk eller ambulant, men man må gå ud fra, at der er tale om begge, da der estimeres ændringer i ressourceforbrug både ved hospitalsindlæggelse og ved ambulant behandling.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Det anføres, at kun patienter, der ikke responderer på traditionel behandling i løbet af de første 6 måneders behandling, kan behandles med risperidon. De patienter, der heller ikke responderer på risperidonbehandling, behandles med clozapin. Vedrørende eksisterende patienter, der behandles med clozapin i forbindelse med ikke-respons på traditionel behandling, vil disse blive sat i behandling med risperidon, hvis de heller ikke responderer på clozapin. Hvis patienterne hverken udviser respons på risperidon eller clozapin, behandles de atter med traditionelle agenter. Hoveddiagnosen er skizofreni. Der redegøres for patienternes sygdomserfaring i den forstand, at de er behandlingsresistente eller -intolerante overfor traditionel behandling. Der redegøres ikke for sygdomsvarighed.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Effekten af de alternative behandlinger er reduktion i brug af hospital minus det øgede ressource-forbrug i forbindelse med ambulant behandling, institutioner, beskyttede værksteder, dagcentre og lignende samt gruppeterapi. Som diskuteret i kapitel 2 kan man naturligvis anvende ændringer i ressourceforbrug som effektmål, men det er et snævert effektmål, da de sundhedsmæssige effekter af behandlingen - f.eks. en forbedring af sundhedsstatus - ikke afdækkes her.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Det relevante ressourceforbrug og omkostninger i forbindelse hermed identificeres. Udover sundhedsvæsenets perspektiv anlægges også et samfundsmæssigt perspektiv, og i den forbindelse medregnes indirekte omkostninger og effekter i form af produktivitetsevinst, der følger af færre hospitalsindlæggelser og dermed mere tid på arbejdsmarkedet. I forbindelse med clozapinbehandling medregnes også transportomkostninger, når patienten skal have taget blodprøver. Der er her tale om en omkostning, som ikke eksisterer i forbindelse med traditionel- eller risperidon

behandling. De u håndgribelige omkostninger og effekter medtages ikke i analysen, hvilket ikke er unormalt på grund af problemerne med at kvantificere disse. Det er ikke anført, om både kapital- og driftsomkostninger er inkluderet i omkostningsberegningen.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Ressourceforbruget er ikke eksplicit opgivet, hvorfor det ikke kan konstateres, om det er målt i passende fysiske enheder. Yderligere er der ikke foretaget en måling, men en estimering af ressourceforbrug ud fra data om incidensen af skizofreni, hospitalsbrug og daglige omkostninger ved psykiatriske ydelser hentet fra nationale registre. Ressourceforbruget er derfor baseret på antagelser. De elementer, der identificeres, inkluderes dog også i målingen.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Kilden til enhedspriserne er sundhedsministeriet. Disse samt de totale omkostninger for hver ressourcegruppe opgives, hvorimod ressourceforbruget ikke opgives. Det kan derfor lade sig gøre at efterprøve resultaterne.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Da omkostningerne ekstrapoleres til den forventede resterende levetid anvendes en diskonteringsrate på 5%, som er en alment accepteret rate.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der foretages inkrementel analyse af henholdsvis risperidon og clozapin i forhold til traditionel behandling, men ingen inkrementel analyse af risperidon i forhold til clozapin. Resultatet er, at risperidon har større effekt end traditionel behandling i forhold til omkostningerne. Derimod har den mindre effekt end clozapin i forhold til

omkostningerne. De resultater, der gives i oversigten senere, er resultaterne i et samfundsperspektiv. Er der tale om sundhedsvæsenets perspektiv er E/C for risperidon 1.32:1 og for clozapin 1.87:1.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der foretages følsomhedsanalyse af de ændringer i hospitalsophold, som de alternative behandlinger giver anledning til. Der burde være en mere omfattende følsomhedsanalyse, da der er tale om en beslutningsanalytisk model baseret på en mængde antagelser.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Effekter målt ved ændringer i ressourceforbrug sættes i forhold til behandlingsomkostningerne i en ratio. Denne kan tolkes således, at der er en 50% reduktion af ressourceforbruget (minus medicinforbrug) ved at behandle med risperidon fremfor traditionel antipsykotika, da effekt-omkostningsratioen er 1.48:1. I princippet kunne studiet dog lige så godt have angivet en nettoændring i totale omkostninger, som det ses andre steder, da det gælder, at uanset om man taler om ressourceforbrug inden for medicin eller andre ydelser, beregnes omkostningsændringer i forbindelse hermed. Således er ovenstående effekt-omkostningsratio nærmere en omkostnings-omkostningsratio.

Andre studier med lignende problemstillinger diskuteres, men der er ingen diskussion af, om forskelle i resultater skyldes forskelle i metodologi. Generelt er der ingen diskussion af metodologien i de forskellige studier. Dog diskuteres det, at der flere steder anvendes *completer* analyse, således at de patienter, der skifter til en anden behandling, ikke tages i betragtning.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Det er tvivlsomt, hvorvidt analysens resultater kan generaliseres. For det første mangler der i studiet en mængde oplysninger, førend læsere af studiet kan vurdere, om de fremkomne resultater er rimelige. For det andet er kliniske effekter og ressourceforbrug estimeret ud fra en skønsom blanding af RCT's og retrospektive studier. Derfor kan man ikke umiddelbart vurdere studiets generaliserbarhed.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

I diskussionen i studiet foretrækkes risperidon fremfor clozapin, hvilket er i modstrid med resultatet, hvor man kommer frem til det modsatte. Det kan så tænkes, at forfatterne implicit inddrager andre effekter, der ikke er målt (f.eks. gener ved blodprøver i forbindelse med clozapin samt bivirkninger), og som giver et andet resultat. Desuden mangler der som før nævnt en del oplysninger, ligesom der i princippet er tale om en helt andet analyse end den, der er angivet. Det kan ikke vurderes, hvorvidt der er belæg for konklusionerne, da de manglende oplysninger medfører, at det er svært at vurdere, hvorledes resultaterne er fremkommet.

Studie 5: Glazer et al. (1996)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Det er eksplicit angivet, at der foretages en sammenligning af direkte behandlingsomkostninger ved alternative behandlinger ud fra en beslutningsanalytisk model. Formålet er at undersøge hvilken ambulant behandlingsstrategi ud af tre alternativer, der er den mest omkostningseffektive gennem det første år efter udskrivning for en skizofren patient med gentagne tilbagefald og genindlæggelser (svingdørspatient). En svingdørspatient defineres ved, at personen har haft mindst to tilbagefald og/eller indlæggelser i løbet af et år. Der er ikke angivet nogen synsvinkel for analysen.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

De alternative behandlinger, som er repræsentative for daglig praksis, identificeres. Der er her anført tre alternativer: 1) Traditionel behandling givet oralt, 2) Traditionel behandling givet i depotform, eller 3) Behandling med atypisk produkt givet oralt. Risperidon anvendes ved udledning af sandsynligheder for behandlingsudfald ved behandling med atypisk agent samt de dertil hørende omkostninger. Doseringen for de forskellige alternativer er angivet, men det er ikke anført præcist hvilke midler, der er tale om ved de to førstnævnte alternativer. Både omkostninger og effekter inddrages i undersøgelsen.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Evalueringen af de tre alternativer er baseret på en beslutningsmodel, hvilket betyder, at der er en del usikkerhed om data. Indsamlingen af både effekt- og omkostningsdata er baseret på personlige skøn fremfor på en meta-analyse eller anden systematisk indsamling af data. Ideelt set burde sandsynlighederne for behandlingsudfald være udledt fra RCT's, som forfatterne selv anfører. På grund af store udsving i disse studiers resultater vælges det imidlertid at udlede sandsynlighederne ved hjælp af personlige kliniske erfaringer samt publicerede data, der ikke er anført kilder til. Der er opstillet et hypotetisk scenario for en patient med bestemte demografiske karakteristika, hvorfor modellen ikke er repræsentativ for hele patientgruppen af skizofrene svingdørpatienter. Tidsperioden er angivet til 1 år.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Alternativernes behandlingsudfald opsplittes i compliance versus non-compliance. Afhængig af dette udfald antages det, at patienten enten stabiliseres, lider af milde tilbagefald, der ikke nødvendiggør genindlæggelse på hospital, eller lider af alvorlige tilbagefald, der nødvendiggør en genindlæggelse. Der fastsættes sandsynligheder for de forskellige behandlingsudfald. Sandsynligheden for compliance og tilbagefald er medtaget, hvorimod bortfald ikke inddrages i modellen.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Der er udarbejdet et klinisk scenario med en hypotetisk patientprofil, der giver en grundig beskrivelse af patientens kliniske situation.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Ifølge forfatterne antages det, at de tre alternative behandlinger er forbundet med den samme virkningsfuldhed. Det synes for det første usandsynligt, og for det andet er kilderne til denne antagelse ikke angivet. Compliance som effektmål kan give en favorisering af depotbehandling, som generelt er forbundet med større compliance, da der ikke er tale om daglig indtagelse af medicinen. Derudover skal patienten ikke selv indtage medicinen, men får den intravenøst med nogle ugers mellemrum.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Kun direkte omkostninger inklusive omkostninger til medicin, klinikbesøg, administration af patientens sag (case management), overvågning og behandling af bivirkninger samt daglige omkostninger ved genindlæggelse er medtaget. Der er ikke angivet en synsvinkel for analysen, hvorfor det ikke kan vurderes, om eventuelt andre omkostninger er relevante. Det angives ikke, om både kapitalomkostninger og driftsomkostninger er inkluderet. Med hensyn til effektsiden kan det konstateres, at ikke alle relevante konsekvenser for alternativerne er hverken identificeret eller medtaget, jævnfør ovenstående spørgsmål 6. Compliance og tilbagefald anvendes som mål, men der er tale om procesmål snarere end mål for en behandlings effektivitet.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

De identificerede omkostningskomponenter er medtaget i omkostningsanalysen, men det fremgår ikke, hvorvidt det direkte er målt, hvor mange enheder, der er anvendt i behandlingen, eller om det er baseret på skøn.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Omkostningsestimater er baseret på forfatterens og andre klinikers praksis og tilknyttede institutioner, hvorfor det kan være svært at vurdere, om de er værdisat troværdigt. Medicinomkostningerne værdisættes ved de gennemsnitlige udsalgspriser for de generiske produkter indenfor typiske agenter i pilleform og i depotform. For de atypiske agenter blev medicinomkostningerne værdisat ved risperidons gennemsnitlige udsalgspris. Pris og mængde rapporteres adskilt fra værdi, dog er det svært at identificere omkostninger forbundet med bivirkninger.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Der er kun tale om et forløb på et år, og derfor ingen grund til justering af forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der foretages ikke en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser af de alternative behandlinger. Det konkluderes, at traditionel medicinering i depotform har lavere omkostninger end de to andre alternativer - under de antagelser, der gør sig gældende. Risperidon er forbundet med de højeste omkostninger, hvorimod effekten ligger mellem de to alternative behandlingsformers effekt. Hvis antagelserne ændres i en følsomhedsanalyse, kan resultatet ligeledes ændres.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der foretages beregning af resultater ud fra flere forskellige sæt af antagelser, blandt

andet ændringer i compliance, ændringer i medicinpriser, ændringer i genindlæggelse samt hospitalsomkostninger, behandlingsrespons⁹, og samtidig ændring af compliance og pris ved risperidon. Det viser sig, at modellen er følsom overfor visse ændringer i disse parametre.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Der er ikke foretaget diskussion af andres resultater i forhold til egne. Der diskuteres ikke generaliserbarhed i forhold til andre rammer og patientgrupper, men fordelene ved en beslutningsanalytisk model som et beslutningstræ er netop, at skal modellen benyttes ved andre rammer og patientgrupper, er det relativt simpelt at ændre på sandsynlighedsudfaldene.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Da der er tale om et scenario med en hypotetisk skizofren patient med bestemte patientkarakteristika, er det ikke muligt umiddelbart at generalisere analysens resultater. Det vil kræve en revurdering af de forskellige sandsynlighedsudfald. Ligeså er der tale om personlige skøn ved fastsættelsen af omkostninger, effekter og sandsynlighedsudfald, hvilket gør en generalisering meget vanskelig, da både den interne- og den eksterne validitet vil være lav.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Gennemgangen af analysen er på sin vis klar og overskuelig, hvilket især skyldes den logiske opbygning af et beslutningstræ. Dog kan det være svært at vurdere, hvorfra de forskellige sandsynlighedsudfald og omkostningsestimater stammer. Samme problem medfører, at der ikke er nogen videnskabelig dokumentation for studiets

⁹Respons defineres her som sandsynligheden for et stabilt behandlingsudfald.

konklusioner.

Studie 6: Guest et al. (1996)

Nedenstående vedrører ikke den svenske undersøgelse, men kun de oplysninger, der gives i den britiske undersøgelse. Dog vil epidemiologiske aspekter som Heiberg et al. (1995) ikke har berørt, blive vurderet her.

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Det anføres, at direkte omkostninger for NHS og de lokale myndigheder beregnes, således at der kan frembringes en farmakoøkonomisk model set fra sundhedsvæsenets perspektiv. Det angives ikke eksplicit hvilken type analyse, der udføres, men da effekten af behandlingen måles i naturlige enheder, må der være tale om en *cost-effectiveness* analyse.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Sammenligningsgrundlaget er de antipsykotika (thioridazin, zuclopenthizol, perphenazin, primozid, haloperidol og flupenthixol), som patienterne tager, før de starter risperidonbehandling. Der foreligger ingen beskrivelse af de konkurrerende alternativer udover oplysningen om, at den daglige dosis risperidon i gennemsnit er på 8.8 mg og varierer fra 1 til 20 mg. Som det også diskuteres i studiet, er der tale om høje doser i forhold til, hvad der anbefales i dag. Højere doser af antipsykotisk medicin forbindes ofte med flere bivirkninger, hvorfor der højst sandsynligt ville være tale om færre bivirkninger og dermed bedre effekt, hvis risperidondoserne i studiet havde været lavere. Doseringen for de traditionelle behandlinger, der sammenlignes med, er ikke opgivet. Behandlingsformen i studiet er både klinisk og ambulant. Både omkostninger og effekter af de aktuelle behandlinger undersøges i studiet.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Data omkring ressourceforbrug er indsamlet retrospektivt gennem 2 år med risperidonbehandling og sammenlignet med data fra året før, risperidonbehandlingen startede. Der er således tale om en *mirror-image* analyse, og yderligere kan det konstateres, at det er valgt at anvende *completer* analyse, således at bortfald ikke medtages i den oprindelige behandlingsstrategi. Det betyder, at omkostningsbesparelsen ved at anvende risperidon overvurderes. Data er i det første år indsamlet for 32 patienter, der er rekrutteret fra et 8-ugers, dobbelt-blindt studie, og 19 (18) patienter indvilligede i at fortsætte det andet år. Der er således tale om en meget lille undersøgelsespopulation, hvilket gør det problematisk at generalisere de opnåede resultater. Som Guest et *al.* selv anfører, er det sandsynligt, at de personer, der indvilliger i at medvirke i den langsigtede retrospektive undersøgelse, er dem, der har god respons i behandlingen med risperidon i det kliniske studie. Der er altså i høj grad risiko for selektionsbias. Det kan derfor konstateres, at studiedesignet har nogle svagheder, der kan have medført bias i de fremkomne resultater, idet kohorten i undersøgelsen ikke kan anses som værende repræsentativ for hele patientgruppen.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Behandlingsudfald vurderes ud fra ændringer i patienternes PANSS score (Positive And Negative Symptoms Scale), CGI score (Clinical Global Impressions) samt ESRS (Extrapyramidal Rating Scale), hvor sidstnævnte anfører udstrækningen af de væsentligste bivirkninger. Der er ikke angivet compliance- og tilbagefaldsrater, hvorimod bortfald efter det første år er angivet.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Undersøgelseskohorten er udvalgt blandt både kliniske og ambulante patienter i det originale studie. Inklusionskriterier for den oprindelige kortsigtede undersøgelse er en diagnose på kronisk skizofreni ifølge DSM-III-R kriterier. Derudover skal

patienterne initialt have en PANSS score på mellem 60 og 120¹⁰. Det er ikke angivet, hvorledes patienterne responderede på tidligere behandling.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Behandlingernes effektivitet er fastslået gennem sygdomsspecifikke sundhedsstatusmål, nemlig PANSS, CGI samt ESRS, der med fordel kan anvendes ved *cost-effectiveness* analyser. Naturligvis er det et problem, at sådanne mål er meget ensidige. F.eks. giver PANSS information om styrken i negative og positive symptomer ved skizofreni, mens andre aspekter som f.eks. bivirkninger helt udelades af målet. Der kan så benyttes flere forskellige effektmål, som tilfældet er her. De kan blot ikke kombineres til ét overordnet mål.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

De relevante omkostninger er medtaget, når synsvinklen som her er sundhedsvæsenets. De årlige omkostninger estimeres ud fra ressourceforbrug, hvor data stammer fra den svenske undersøgelse, hvorimod værdisætningen af omkostningerne er sket ud fra britiske enhedsomkostninger. Det opgjorte ressourceforbrug drejer sig om dage med indlæggelse, ophold på døgninstitutioner (residential accommodation), medicinforbrug, ophold på dagcentre, ophold på ambulante klinikker, besøg hos sygeplejersker og indtagelse af anden medicin. Det er ikke anført, om både kapital- og driftsomkostninger er medtaget.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Omkostninger og effekter er målt præcist i passende fysiske enheder. De omkostnin-

¹⁰Minimum PANSS score er 30, scores mellem 60 og 120 repræsenterer milde til markerede symptomer, og scores over 150 er forbundet med meget alvorlig sygdom. (Guest et al. 1996).

ger, som en kasseanalyse af sundhedsmyndighedernes omkostninger ved behandlingen fordrer, er medtaget. Det er ikke angivet, hvorledes enhedsomkostningerne i forbindelse med hospitalsindlæggelse og døgninstitution etc. er beregnet, hvorfor det heller ikke fremgår, om nogle specielle omstændigheder gør målingen vanskelig. Det kan dog formodes, at der ved sådanne institutioner vil være tale om forenede ressourcer, så det kan være svært at udskille de ressourcer, der går til behandlingen af kronisk skizofrene patienter fra de ressourcer, der går til behandling af andre patienter.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Fastsættelsen af enhedsomkostningerne er sket ud fra publicerede kilder. Ressourceforbrug er rapporteret adskilt fra værdien af samme, hvilket i første omgang satte Guest et *al.* i stand til at benytte de svenske data for resourceforbrug i forbindelse med britiske enhedsomkostninger. Studiet angiver ikke de valgte enhedsomkostninger, hvilket er en mangel. Behandlingseffekterne er ikke værdisat, da de er opgivet i naturlige enheder.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Der er tale om et studie, der kun løber gennem et par år, hvorfor der ikke er grund til at justere omkostninger og konsekvenser for forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Undersøgelsen konkluderer dominans, hvorfor det ikke er nødvendigt at foretage inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget følsomhedsanalyse af enhedsomkostningerne per sengedag samt længden af hospitalsophold. Der er foretaget hypotesetest af ændringerne i behandlingseffekt. Der er ikke foretaget test af, hvorvidt de årlige gennemsnitsomkostninger er signifikant forskellige fra år til år.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Resultatet er vist som nettoeffekt for samfundet som et hele, hvilket er problematisk, da synsvinklen for analysen er mere snæver (sundhedsvæsenets perspektiv). Resultaterne er ikke baseret på et overordnet ratio af omkostninger i forhold til effekter, hvilket medfører, at det er svært at sammenligne med andre studier, der har benyttet lignende data. Der er foretaget sammenligninger med lignende studier, men der er ingen diskussion af eventuelle forskelle i metodologi. Det er anført i diskussionen i studiet, at resultaterne grundet studiedesignet har begrænset anvendelse.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Som nævnt er undersøgelsespopulationen ikke repræsentativ for hele patientgruppen grundet en lille kohorte og selektionsbias. Ligeledes medfører *completer* analysen, at omkostningsbesparelsen overvurderes. Doseringen af risperidon er højere end det anbefalede gennemsnit på 6 mg per dag, så det er tvivlsomt om resultater opnået ved denne dosering kan generaliseres til daglig praksis i dag.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Det er ikke optimalt at konkludere dominans af en behandling på et så svagt epidemiologisk grundlag, som det er gjort her i studiet. Generalisering af resultatet er problematisk, ligesom der forekommer konsekvente skævheder i datamaterialet, hvorfor de opnåede resultater er tvivlsomme. Flere af problemerne omkring analysen er dog nævnt i studiets diskussion, men det danner ikke grundlag for en diskussion af

resultaternes validitet.

Studie 7: Nightengale et al. (1998a)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet er klart angivet. Det er at få indsigt i ressourceforbrug og økonomisk effekt forbundet med brug af risperidon i en privat, psykiatrisk gruppepraksis (lægehus). Der stilles følgende spørgsmål: Er der forskel i mængden og typen af sundhedsressourceforbrug mellem patienter behandlet med haloperidol og med risperidon? Er totale per capita omkostninger lavere for patienter behandlet med risperidon end for patienter behandlet med haloperidol? Det indikerer, at der er tale om en omkostningsminimeringsanalyse. Ressourceforbrug og omkostninger vurderes ud fra betalerens synsvinkel.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Risperidon sammenlignes med haloperidol i en ambulant psykiatrisk gruppepraksis. Middeldoser og omfang er angivet. Behandlingen er klinisk og ambulant. Ressourceforbrug og de dermed forbundne omkostninger undersøges.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er tale om retrospektiv dataindsamling med *case-control* design. Der foretages *intention-to-treat* analyse. Undersøgelsespopulationen er meget lille, hvilket kan være problematisk, da usikkerheden i forbindelse med resultaterne derved er større. Det giver sig også udslag i, at få resultater i studiet er statistisk signifikante. Idet patienterne ikke er randomiseret til de to behandlingsgrupper (henholdsvis risperidon og haloperidol), er der en risiko for bias i grupperne. Det kan dog konstateres, at i hvert fald de demografiske variable ikke er signifikant forskellige mellem de to behandlingsgrupper, men måske andre elementer end lige disse gør fordelingen i de

to grupper forskellige. Der må jo være en årsag til, at nogle patienter behandles med haloperidol og nogle med risperidon, siden det ikke er tilfældigt i hvilken gruppe, den enkelte patient befinder sig. Der tages i undersøgelsen hensyn til forskelle i længden af observationsperiode, da denne variabel medtages i regressionsanalysen.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Den terapeutiske effekt vurderes ud fra ressourceforbruget af medicin, lægebesøg, hospitalsindlæggelse og daghospital i de to behandlingsgrupper. Ligeledes er GAF scores (Global Assessment of Functioning)¹¹ for patienterne angivet, men de benyttes kun i udgangspunktet til at vurdere, om der er forskelle i sygelighed imellem de to grupper. Derimod anvendes scores ikke senere for at vurdere, om der er sket ændringer. Det antages, at compliance er 100% for patienterne i de to grupper. Det er tvivlsomt, hvorvidt denne antagelse holder, ligesom den ikke baserer sig på nogen form for bevis. Bortfald og tilbagefald rapporteres ikke.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Inklusionskriterier for de patienter, der medvirker i undersøgelsen er angivet. De skal være mindst 18 år gamle med en diagnose lydende på enten skizofreni, skizoaffektiv psykose eller alvorlig depression med psykotiske træk. Desuden skal de have været i behandling i minimum 6 måneder i træk i den pågældende gruppepraksis. Initialt skal patienterne have en GAF score på 50 eller lavere. Yderligere skal GAF score være målt på et tidspunkt gennem de sidste 3 måneder af studiets tidsramme. Patienterne skal være i behandling med enten risperidon eller haloperidol. Der er desuden givet oplysninger om patienternes køn og alder. Der er således en grundig beskrivelse af patienternes karakteristika bortset fra, at der ikke er gjort rede for

¹¹Vurderer patientens psykologiske-, sociale- og beskæftigelsessituation. Den omfatter scores fra 0 til 100, hvor 0 er den værste score og 100 den bedste.

sygdomserfaring og tidligere behandlingsrespons.

6 Er effektmålet velegnet til formålet?

Det antages, at risperidon er mere effektiv end haloperidol ved behandlingen af skizofrene patienter. Dette er baseret på en vurdering af kliniske undersøgelser. Det kan således ikke konkluderes, om effektmålet er velegnet, da et sådant ikke direkte indgår i analysen.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Ressourceforbrug og omkostninger relateret til betaleren identificeres. Der er tale om omkostninger ved medicinforbrug, lægebesøg, hospitalsindlæggelse og daghospital. Omkostninger og ressourceforbrug i forbindelse med døgninstitutioner og lignende er ikke medtaget, men det kan skyldes, at der ikke anvendes sådanne i behandlingen af patienter i den pågældende gruppepraksis. Ligeledes er der ikke medtaget ressourceforbrug af anden medicin end risperidon og haloperidol.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

De identificerede elementer er alle medtaget i målingen og er målt i passende fysiske enheder. Det er dog ikke diskuteret, om specielle omstændigheder gør målingen vanskelig.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Omkostninger ved ressourceforbrug af lægebesøg og daghospital er baseret på betalingsdata, hvor der angives en enhedspris. Hospitalsomkostningerne er baseret på regningsdata for den enkelte patient, således at der ikke forekommer en enhedspris her. Generiske priser anvendes ved værdifastsættelsen af lægemidlerne. Det kan derfor

konstateres, at der anvendes markedspriser ved værdifastsættelsen. Kilderne til værdifastsættelsen identificeres. Ressourceforbrug og enhedsomkostninger opgives separat, således at det er muligt at efterprøve resultaterne. Undtaget er hospitalsomkostningerne, hvor der som nævnt ikke er opgivet en enhedspris.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Tidshorisonten er forholdsvis kort, hvorfor det ikke er nødvendigt at justere for forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Nettoændringen i ressourceforbrug og omkostninger ved at anvende risperidon fremfor haloperidol ved behandlingen af skizofrene patienter angives. Da det antages, at risperidon er mere effektiv end haloperidol, uden at denne effektivitet værdifastsættes, er der kun tale om en inkrementel omkostningsanalyse.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget statistiske test og angivet signifikansniveau for forskellene mellem de to behandlingsgrupper i forbindelse med regressionsanalysen. Det konstateres, at visse forskelle i ressourceforbrug ikke er statistisk signifikante, men det er forskellen i medicinforbrug og forskellen i hospitalsindlæggelser, hvorimod forskellen i længden af hospitalsopholdet ikke er statistisk signifikant. Idet forskellen i omkostninger for hospitalsindlæggelser er statistisk signifikant, må det være et udslag af, at selve indlæggelsen og starten af behandlingen dér er forbundet med flere omkostninger, end de følgende dage. Forskellen i de totale månedlige omkostninger er ikke statistisk signifikant, hvorimod forskellen i de enkelte omkostningskomponenter er.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Studiet diskuterer forskellene i ressourceforbrug for de enkelte ressourcer, og det konstateres, at der er forskelle i ressourceforbrug afhængig af, om der behandles med risperidon eller haloperidol. Blandt andet forbruges færre hospitalsressourcer ved behandling med risperidon, hvorimod der bruges flere medicin-, læge- og daghospitalsressourcer. Det konstateres, at besparelsen i hospitalsomkostninger råder bod på de øgede omkostninger, der er forbundet med de andre ressourcer. Det diskuteres yderligere, at der er visse begrænsninger i studiet, der medfører, at man skal tolke resultaterne med forsigtighed. Blandt andet nævnes den lille undersøgelsespopulation samt manglende oplysninger omkring visse patientkarakteristika som tidligere sygdomserfaring og behandlingsrespons. Ligeledes diskuteres problemer ved at anvende regressionsanalyse, når data ikke er normalfordelte. Studiet sammenligner med andres resultater inden for samme problemfelt, men der er ingen diskussion af forskellene i metodologi.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Der redegøres ikke for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af ressourceforbrug og omkostninger. Et par patienter fravælges grundet manglende data, og et par fravælges, fordi de repræsenterer ekstreme resultater. Testpopulationen er repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig praksis, da den netop består af en sådan, ligesom også behandlingsform og omkostninger således vil være repræsentative for rutinemæssig praksis. Dog kan det konstateres, at middeldoserne for risperidon og haloperidol er lavere i studiet, end det anbefales i dag, hvilket kan have indflydelse på resultaterne. Studiedesignet - en retrospektiv undersøgelse af en forholdsvis lille population - medfører dog, at det er problematisk at generalisere analysens resultater, da der kan forekomme bias.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Der er tale om en grundig gennemgang af de metodevalg, der foretages. Dog er det på grund af manglende oplysninger om bortfald og skift til alternativ behandling ikke muligt at verificere, at der er tale om en *intention-to-treat* analyse. Det er tvivlsomt, om der er belæg for analysens resultater, da der som nævnt er visse begrænsninger i studiedesignet.

Studie 8: Nightengale et al. (1998b)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Det er anført, at formålet er at vurdere den økonomiske betydning af at anvende risperidon til behandlingen af skizofreni og relaterede sygdomme i en *fee-for-service* Medicaid population. Følgende spørgsmål ønskes besvaret: Er de skizofrenirelaterede månedlige omkostninger per patient forskellige for de patienter, der skifter fra traditionelle antipsykotika til risperidon, og for de patienter, der fortsætter behandling med forskellige traditionelle antipsykotika? Er ændringen i skizofrenirelaterede månedlige omkostninger per patient fra prætest til posttest perioden forskellige for de to kohorter? Omkostningerne ansues ud fra Medicaid, som er en tredjepartsbetaler. Der er tale om en omkostningsminimeringsanalyse, selv om dette ikke er anført eksplicit.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Risperidon sammenlignes med de traditionelle antipsykotika haloperidol, chlorpromazin, thioridazin, thiothixene, fluphenazin, trifluoperazin og perphenazin. Dosering er ikke opgivet. Der undersøges kun omkostninger for de alternative behandlinger, hvorimod effekter ikke inddrages.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Studiet anvender en prætest-posttest retrospektiv kohorte analyse, hvor der er en

kohorte med patienter, der skifter fra traditionel behandling til risperidon på et eller andet tidspunkt, samt en kohorte, hvor patienterne skifter mindst en gang fra én traditionel behandling til en anden traditionel behandling. Indeksdatoen er den måned og det år, hvor der skiftes fra traditionel behandling til risperidon. I gruppen med traditionel behandling fastsættes én universel indeksdato, der er gældende for alle. Prætest perioden ligger før indeksdatoen, og posttest perioden ligger efter indeksdatoen. Omkostningerne opgøres efter *intention-to-treat* metoden. Der anvendes både *mirror-image* og *case-control* i analysen. Populationen er ikke så stor (n=150). Observationsperioden er variabel, men der er mindst 12 måneders prætest periode og mindst 12 måneders posttest periode.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Der er ikke redegjort for udstrækningen i terapeutisk effekt. Der er ikke vist frekvenser for bivirkninger, compliance, bortfald og tilbagefald. Det er ikke eksplicit anført, om behandlingen er klinisk og/eller ambulant, men ud fra artiklens oplysninger må det formodes, at der er tale om begge behandlingsformer.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

For at blive inkluderet i studiet skal patienterne opfylde følgende kriterier: Der skal foreligge mindst én fordring på betaling af en service relateret til en skizofrenidiagnose, samt en betalt fordring på et af de antipsykotika, der er nævnt ovenfor under spørgsmål 2. Yderligere skal patienten have været i behandling med en traditionel agent i mindst 12 måneder, før der skiftes til risperidon, og derefter skal patienten være i behandling med risperidon i mindst 12 måneder efterfølgende. Alder, køn og længden af follow-up er anført. Der redegøres ikke for tidligere sygdomserfaring. Respons på tidligere behandling redegøres der kun for i det omfang, at skift fra et produkt til et andet kan skyldes manglende respons på behandlingen. Det kan også skyldes manglende compliance, bivirkninger, omkostninger eller andet. Men dette er gældende både for traditionel behandling og for behandling med risperidon.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Det antages, at risperidon er mere effektiv og er forbundet med færre bivirkninger end traditionel behandling. Det vises - ifølge forfatterne - af kliniske forsøg. Kilder til disse er anført.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Fordringer på betaling af medicin, hospitalsindlæggelse, lægebesøg og ambulant behandling (mental health clinic) i forbindelse med behandling af skizofreni inkluderes. Det er de relevante omkostninger for det pågældende Medicaid program.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Det kan ikke vurderes, om omkostningerne er målt præcist i passende fysiske enheder. Men de omkostninger, der identificeres, medtages i analysen.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Der angives kilder til priser for medicin og hospitalsophold, men ingen enhedspriser. Heller ikke enhedspriser for de andre ressourcer, der anvendes i behandlingen af skizofreni, angives. Enhedspris og mængde er ikke opgivet separat, men kun de samlede gennemsnitsomkostninger per måned per patient for de enkelte omkostningselementer anføres. Det er et problem, da der således ikke er mulighed for at efterprøve resultaterne.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Omkostningerne justeres for inflation, da der er tale om en lang tidsramme. Omkostningerne er justeret til 1996-dollars ved hjælp af forbrugerprisindekset for hver sundhedsydelse. Der justeres ikke yderligere for forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der er foretaget inkrementale omkostningsanalyser. Således måles prætest-posttest ændringer i de to kohorter, ligesom forskellene mellem de to kohorter måles. Resultatet ved *mirror-image* undersøgelsen af risperidon er, at nettobesparelsen per patient per måned totalt beløber sig til \$204.87, og ændringen er statistisk signifikant. Posttest forskellen mellem de to kohorter giver en nettobesparelse på \$261.27 per patient per måned, men dette resultat er ikke statistisk signifikant. Ser man på forskellene i ændringer i prætest-posttest i de to kohorter, konstateres det, at ved risperidonbehandling falder omkostningerne fra prætest til posttest, og ved traditionel behandling stiger omkostningerne fra prætest til posttest. Forskellene i ændringerne er ikke statistisk signifikante.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget signifikanstest af forskellene i omkostninger både mellem prætest og posttest og mellem kohorterne. Ligeledes er det konstateret, at resultaterne er følsomme overfor inflationsraten, hvorfor der skal tages højde for det.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Andres resultater indenfor samme problemstilling diskuteres kort, men ikke eventuelle forskelle i metodologi. Resultaternes generaliserbarhed diskuteres, da det konstateres, at der er problemer ved at anvende et retrospektivt analysedesign, idet det medfører lav intern validitet. Der diskuteres andre begrænsninger i studiedesignet, blandt andet at fordringer indsendt til instanser udenfor Medicaid systemet ikke opfanges i analysen. Det medfører, at man ikke kan være sikker på, at hele patientens forbrug af sundhedsydelser i forbindelse med behandlingen opfanges i analysen. Dette medfører

kun problemer for generaliserbarheden og ikke for studiet som sådan, da perspektivet her er Medicaid's. Ligeså kan policy ændringer i Medicaid programmet have indflydelse på studiets resultater. Alt i alt er der en grundig diskussion af studiets begrænsninger.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Jævnfør ovenstående er det problematisk at generalisere resultater, der opnås gennem et retrospektivt analysedesign, da der kan forekomme bias. Det er dog en fordel, at der anvendes *intention-to-treat* fremfor *completer* analyse. Ligeså er testpopulationen repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling, da det er den samme. Behandlingsform og omkostninger er ligeledes repræsentative for normal praksis.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Det er problematisk, at der ikke er en opsplitning i ressourceforbrug og enhedsomkostninger, således at der åbnes mulighed for at efterprøve resultaterne. Det er yderligere svært at gennemskue resultaterne, da de ikke er opstillet på en overskuelig måde. Først testes prætest-posttest ændringer i den traditionelle kohorte og i risperidonkohorten. Dernæst testes forskelle mellem de to kohorter i prætest perioden og derefter testes forskelle i de to kohorter i posttest perioden. Til sidst testes forskelle i prætest-posttest ændringer imellem de to kohorter. Nogle af forskellene er statistisk signifikante, mens andre ikke er det. Det er derfor tvivlsomt, hvorvidt der er belæg for analysens konklusioner, da flere af resultaterne er statistisk insignifikante, ligesom begrænsninger i studiedesignet gør resultaterne tvivlsomme.

Studie 9: Oh et al. (1997)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet er at udføre en systematisk farmakoøkonomisk evaluering for

at vurdere den relative *cost-effectiveness* ved risperidonbehandling i forhold til traditionel behandling af kronisk skizofrene patienter. Synsvinklen er sundhedsmyndighedernes. Argumentet for ikke at anvende et samfundsperspektiv er, at der ikke foreligger data for indirekte omkostninger. Der er anvendt *cost-utility* analyse.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Risperidon (6 mg) sammenlignes med haloperidol i pilleform, haloperidol i depotform samt fluphenazin i depotform, der repræsenterer de mest benyttede traditionelle antipsykotika i Canada. Dosering for de traditionelle agenter er ligeledes angivet. Studiet undersøger både omkostninger og effekter af de alternative behandlinger.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er anvendt en beslutningsanalytisk model baseret på meta-analyse af de kliniske data samt et ekspertpanel, der evaluerer behandlingssekvenser og ressourceforbrug for de forskellige alternativer. Meta-analysen anvendes til at bestemme punktestimater for sandsynlighedsudfald og 95% konfidensintervaller for relevante kliniske effekter ved behandling med risperidon. For de effekter, der ikke rapporteres i de anvendte kliniske forsøg, udledes sandsynlighedsudfald fra et ekspertpanel. Der anvendes kliniske data fra 8 randomiserede kliniske forsøg med en samlet population på 645 patienter. Yderligere 6 randomiserede kliniske forsøg, der inkluderer de to præparater givet i depotform, anvendes til at bestemme sandsynlighedsudfald for de to præparater. Udvalgsmetode samt inklusionskriterier for de kliniske forsøg, der anvendes i meta-analysen, er opgivet, ligesom der er en udførlig henvisning til både de inkluderede og de ekskluderede kliniske forsøg. De kliniske forsøg, der anvendes i meta-analysen, er af en relativ kort varighed (4-12 uger). Der anvendes som nævnt en beslutningsanalytisk model til at evaluere behandlingssekvenserne. Dette kan give en vis usikkerhed i resultaterne som diskuteret i kapitel 2.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Det primære kliniske outcome er den proportion af patienter, der har en klinisk signifikant respons på behandlingen vurderet ud fra CGI eller prædefinerede ændringer i *rating scales*. Denne benyttes til at beregne *efficacy* raten, der defineres som antal patienter med klinisk signifikant respons på behandlingen divideret med det antal patienter, der er tilbage i studiet på det pågældende tidspunkt. Yderligere anføres bortfaldsraten grundet bivirkninger, bortfaldsraten grundet manglende effekt, samt udviklingen af behandlingskrævende ekstrapyramidale symptomer. Beslutningstræets første sekvens er respons på behandlingen. Er der respons, fortsættes behandlingen, og der fastsættes sandsynlighedsudfald for udviklingen af ekstrapyramidale symptomer. Næste sekvens er succes, der defineres som udskrivning fra hospital, eller mislykket behandling, der defineres som vedvarende symptomer gennem behandlingstiden på 6 uger, således at indlæggelse stadig er nødvendig herefter. Sidste sekvens er tilbagefald, der defineres som en udvikling i symptomerne i en sådan grad, at genindlæggelse med intensiv behandling er nødvendig. Compliance er ikke opgivet, hvorimod bortfalds- og tilbagefaldsrater for de alternative behandlinger opgives. Behandlingsformen er primært klinisk, men et enkelt af de kliniske forsøg i meta-analysen vedrører dog ambulant behandling.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Patienter med kronisk skizofreni defineret ud fra DSM-IV (mindst 2 år med mere eller mindre konstant forstyrrelse, inklusive tilbagefald) inkluderes i analysen. Der er tale om tidligere behandlede, indlagte kronisk skizofrene patienter med moderate symptomer. Efter udskrivning fra hospitalet antages det, at patienterne bor i døgninstitutioner (residential care). Den resterende levetid for den typiske skizofrene patient antages at være 37 år (baseret på den gennemsnitlige forventede levetid for en 29 årig skizofren patient).

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Nytten ved forskellige scenarier udledes gennem *standard gamble* og en ratio skala.

7 mandlige, skizofrene patienter har angivet deres præferencer for forskellige sundhedsscenarier, hvori indgår skizofrene symptomer. De forskellige sundhedsscenarier - moderate, paranoide vrangforestillinger hos en hospitalsindlagt patient, milde vrangforestillinger hos en hospitalsindlagt patient, milde vrangforestillinger hos en patient, der ikke er hospitalsindlagt, samt bivirkninger ved medicin inklusive ekstrapyramidale symptomer - vægtes med den forventede resterende levetid, således at kvalitetsjusterede leveår (QALYs) kan udledes. Ifølge Glennie (1997) er processen med at udlede nytter hverken valideret i den skizofrene population, ligesom der heller ikke foreligger en vurdering af reliabiliteten. De udledte QALY's benyttes i en *cost-utility* analyse, således at omkostningerne sættes i forhold til de kvalitetsjusterede leveår, de giver anledning til. QALYs er et yderst velegnet effektmål, da der her angives et enkelt mål for effekten ved en behandling. Det er således lettere at sammenligne med andre undersøgelser, der anvender samme effektmål, ligesom der gives mulighed for at vurdere behandlingen af skizofrene patienter i forhold til andre patientgrupper ved at anvende den inkrementale *cost-utility* ratio.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Indirekte omkostninger er ikke medtaget grundet manglende informationer på dette område. Alle direkte omkostninger i forbindelse med behandling er inddraget. Det er derfor omfanget af omkostningsdata, der har bestemt perspektivet for analysen. Men idet perspektivet for analysen således er ændret fra et samfundsperspektiv til sundhedsmyndighedernes perspektiv, er det de relevante omkostninger, der er medtaget. Det er ikke oplyst, hvorvidt både kapitel- og driftsomkostninger er inkluderet.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Ressourceforbrug afhænger af de behandlingsudfald, der er beskrevet tidligere, og er

anslået af ekspert panelet. Det kan derfor ikke umiddelbart konkluderes, om ressourceforbrugets omfang er passende bestemt. Men de omkostningselementer, der identificeres, er medtaget i målingen.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Standard priser for de enkelte elementer hentes fra en række officielle kilder, som er opgivet. Pris og mængde rapporteres adskilt fra værdi, således at det er simpelt at efterprøve resultaterne.

Det er et problem, at der ved udledning af nytteværdier anvendes et meget lille antal skizofrene patienter. Ligeledes er det problematisk, at kun mænd angiver præferencer for de forskellige sundhedsscenarier, hvorimod ingen kvinder er medtaget. Det kan yderligere diskuteres, om man også burde indhente andre gruppers - f.eks. plejepersonales - angivelser af præferencer for de enkelte sundhedsscenarier. Disse problemer medfører, at det er tvivlsomt, om udledningen af nytte er valid og pålidelig.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Omkostninger og effekter estimeres for det første år og ekstrapoleres til restlevetiden. De fremtidige omkostninger og effekter diskonteres ved en rente på 5%, som er standard praksis.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Analysens resultat er, at risperidon er det dominerende behandlingsalternativ, men der er også foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og QALY's ved de alternative behandlinger både for en tidshorisont på et år og for den resterende levetid.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er beregnet konfidensintervaller for punkt estimerne og for nytteværdierne. Yderligere er der foretaget en omfattende følsomhedsanalyse af nøgleparametrene i studiet. Dette er gjort gennem simpel følsomhedsanalyse, hvor omkostningsparametrene (inklusive medicinpriserne), sandsynligheds- samt nytteværdierne varieres. Der bestemmes tærskelværdier for de enkelte elementer. Modellen er følsom overfor visse parametre: succesraten for den alternative behandling, nytteværdierne for de forskellige sundhedsscenarier samt ændringer i udskrivningsraten.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Resultaterne er baseret på en overordnet ratio af omkostninger i forhold til QALYs. Dog kunne resultatet med fordel være angivet som omkostninger i forhold til en enkelt QALY fremfor til 0.04 QALYs. Førstnævnte vil gøre sammenligninger lettere. Der foreligger en diskussion af resultaternes generaliserbarhed til andre rammer og patientgrupper, og det konstateres, at der er visse begrænsninger, der medfører, at det er problematisk at generalisere studiets resultater. Blandt andet at resultater udledt fra kliniske studier kun i begrænset omfang kan generaliseres til rutinemæssig praksis, problematikken vedrørende udledningen af nytteværdier, samt det problem, at da stikprøvepopulationen primært består af patienter, der er behandlingsresistente overfor den traditionelle behandling, kan der ikke generaliseres til andre patientgrupper. Der foreligger en sammenligning med andres resultater inden for samme problemstilling, men der er ingen diskussion af eventuelle forskelle i metodologi.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Den undersøgte patientpopulation er ikke repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling, da punkttestimerne for behandlingens effekt er udledt fra

kliniske forsøg. Det kan ikke udelukkes, at der forekommer publikationsbias i udvælgelsen af kilder til metaanalysen. Yderligere er ressourceforbrug ikke målt, men vurderet af et ekspertpanel, hvorfor pålideligheden af de valgte estimater kan være tvivlsom. Ligeså kan det argumenteres, at den meget lille population, der benyttes til at udlede nytteværdier, er et problem i forhold til en generalisering af resultatet, ligesom det kan diskuteres, om skizofrene patienter selv er i stand til at udlede nytten ved forskellige sundhedsscenarier.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Studiet foreligger i en meget grundig og udførlig rapportering. Det skyldes naturligvis, at der er tale om en rapport fremfor en artikel, hvor der kun er begrænset plads til rådighed. Gennemgangen af studiet er klar og overskuelig, og beslutningstræer er vist for både omkostnings- og QALY beregning. Det er diskutabelt, hvorvidt der er belæg for de konklusioner, studiet når frem til, grundet ovenstående diskussion angående studiets generaliserbarhed, men det gøres der opmærksom på i studiet.

Studie 10: Procyshyn et al. (1998)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Studiet sammenligner omkostninger i forbindelse med medicinforbrug og indikationer for klinisk outcome ved brug af risperidon og olanzapin på et hospital. Der er ikke angivet en synsvinkel for analysen. Ligeledes er der heller ikke angivet analysetype, men der er foretaget en sammenligning af klinisk *outcome* og omkostninger, hvorfor der er tale om en *cost-effectiveness* analyse.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Dosering af risperidon er gennemsnitlig 5.83 mg/dag, og dosering af olanzapin er gennemsnitlig 19.83 mg/dag for alle patienter. Den gennemsnitlige daglige dosis er mindre for de patienter, der udviser behandlingsrespons, og større for de patienter, der

ikke udviser behandlingsrespons. Den gennemsnitlige daglige dosis ved udskrivning er lavere end gennemsnittet. Risperidon og olanzapin anvendes til behandling af førstegangs- og kronisk skizofreni. Traditionel behandling burde være inddraget, således at de to atypiske præparater kan sammenlignes hermed. Studiet undersøger medicinomkostninger og visse kliniske effektmål ved de to alternative behandlinger.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er tale om et ikke-randomiseret, retrospektivt studie, hvor data indsamles ved gennemgang af patientjournaler. Der anvendes *case-control*, hvor kontrolgruppen er patienter, der behandles med olanzapin. Effektiviteten fastslås gennem de kliniske *outcomes* 1) behandlingsrespons, 2) andel, der udskrives og stadig tager den medicin, de påbegyndte behandling med i starten af studiet, 3) frafaldsprocent på grund af bivirkninger samt 4) frafaldsprocent på grund af manglende respons. Undersøgelsespopulationen består af 30 patienter per behandlingsgruppe (risperidon og olanzapin). Observationsperioden løber fra indlæggelse og frem til udskrivning fra hospital eller maksimum 120 dage, som er den gennemsnitlige indlæggelsesperiode på den pågældende institution.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Behandlingsudfald anføres som andelen af patienter med en klinisk signifikant behandlingsrespons, defineret som en klinisk signifikant reduktion i mindst et symptom relateret til den primære diagnose og en fortsat behandling med den pågældende medicin. Risperidon forbindes med en behandlingsrespons på 60%, olanzapin med en behandlingsrespons på 26.7%. Der er ikke anført rater for compliance og tilbagefald. Der er tale om behandling i forbindelse med hospitalsindlæggelse.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Patienterne udvælges på baggrund af, om de ved indlæggelsen påbegynder behandling

med risperidon eller med olanzapin. Yderligere inklusionskriterier er ikke angivet. Der anføres patient-karakteristika for alder, kvindeandel, sygdomsvarighed, diagnose. Derimod anføres det ikke, om behandling med olanzapin eller risperidon sker på grund af behandlingsresistens eller -intolerans overfor traditionelle agenter, dvs. tidligere behandlingsrespons anføres ikke.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Der er tale om intermediære effektmål, hvorimod der mangler data for endelige mål, som f.eks. sundhedsstatusmål. De anvendte mål er dog anvendelige som effektmål.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Det konstateres, at hospitalsomkostningerne er en af de primære omkostningskomponenter, men de inddrages ikke i analysen. De eneste omkostninger, der beregnes i analysen, er medicinomkostninger. Det kan ikke vurderes, om alle relevante omkostninger er dækket, da der ikke er angivet noget perspektiv for analysen, men det er tvivlsomt, om medicinomkostningerne er tilstrækkelige til at vurdere, om det ene produkt er billigere end det andet ved behandling af skizofrene patienter. Det kan diskuteres, hvorvidt alle vigtige og relevante effekter for hvert alternativ er identificeret, jævnfør spørgsmål 6.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Både omkostninger og effekter er målt præcist i passende fysiske enheder, men hospitalsomkostningerne er ikke målt i analysen, selv om de nævnes som værende vigtige.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Udsalgspriser for medicinen angives. Der er ikke tale om at værdisætte de kliniske effekter.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Undersøgelsen løber over forholdsvis kort tid, hvorfor det ikke er nødvendigt at justere for forskelle i tidshorisont.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der er ikke foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og effekter. Der er heller ikke foretaget en inkrementel analyse af omkostningerne, men det vises, at de gennemsnitlige, daglige omkostninger er højere ved behandling med olanzapin, end de er ved behandling med risperidon, samt at risperidon har større effekt end olanzapin. Således er risperidon et dominant alternativ.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der foretages test for statistisk signifikante forskelle mellem de to kohorter, og det ses, at medicinomkostningerne er signifikant højere for patienter, der behandles med olanzapin end for patienter, der behandles med risperidon. Ligeledes er der en statistisk signifikant forskel i behandlingsrespons defineret som behandlingssucces samt i patienter, der udskrives uden, at der er sket et skift i behandling. Denne forskel er i risperidons favør. Yderligere er der angivet konfidensintervaller for medicindoser og -priser.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Analysens konklusioner er ikke baseret på en ratio af omkostninger i forhold til effekter, hvilket eventuelt ville give et bedre overblik over resultatet. Der er foretaget en diskussion af studiets begrænsninger. Blandt andet diskuteres det, at der er indikationer på, at der blandt olanzapingruppen forekommer en højere grad af behandlingsresistens, således at der er tale om en skæv fordeling af patienter i de to behandlingsgrupper. Det diskuteres, at den gennemsnitlige olanzapindosis er højere end det anbefalede, og det der normalt er praksis, hvilket kan medføre dårligere effekter (f.eks. frafald grundet bivirkninger), ligesom det medfører højere medicinomkostninger. Yderligere diskuteres problemer ved anvendelsen af retrospektivt indsamlede data samt manglen på et objektivi sundhedsstatusmål, der kan være med til at bestemme behandlingernes virkningsfuldhed. Forskelle i metodologi og resultater i forhold til et enkelt andet studie diskuteres ligeledes.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Der redegøres for hele undersøgelsespopulationen i beregningen af omkostninger og kliniske effekter. Ligeledes er testpopulationen repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling, da undersøgelsen netop foregår under en sådan. Behandlingsform og omkostninger er også repræsentative for normal praksis. Det kan dog diskuteres, om den anvendte medicindosis ved behandling med olanzapin reflekterer normal praksis. Det er ikke utænkeligt, at andre doser ville give andre resultater som diskuteret i studiet. Selv om behandlingen foregår i normal praksis, kan der dog være problemer med generaliserbarheden grundet den lille undersøgelsespopulation og den korte tidshorisont.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Som diskuteret ovenfor er det problematisk at generalisere undersøgelsens resultater. Ligeledes medfører studiedesignet en lav intern validitet, hvorfor der kan rejses tvivl om undersøgelsens konklusioner. Endvidere skal man være opmærksom på, at den eneste omkostning, der inddrages i analysen, er medicinomkostningerne, hvorimod

andre relevante omkostninger som f.eks. hospitalsomkostninger ignoreres. Det skyldes naturligvis, at undersøgelsen foregår på et hospital, og der beregnes omkostninger i lige lange periode for de to grupper, således at der i dette design ikke er forskelle i hospitals- og andre omkostninger. Spørgsmålet er dog, om dette kan anvendes som et resultat, da der kan være forskelle i antal sengedage og antal indlæggelser for de to patientgrupper, ligesom der som skrevet i studiet mangler objektive sundhedsstatusmål, der bedre kan beskrive behandlingernes effekt.

Studie 11: Thompson (1997)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet er at estimere de totale omkostninger ved medicin og serviceydelser i forbindelse med behandling af patienter, hvis skizofreni er vanskelig at behandle. Synsvinklen er ikke oplyst, men noget kan tyde på, at det er Medicares omkostninger i forbindelse med behandling, der estimeres. Analysetypen er en omkostningsanalyse.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer?

Der sammenlignes med tidligere traditionel behandling, ligesom risperidon og clozapin sammenlignes. Der er ikke angivet dosering for de alternative behandlinger. Studiet undersøger kun omkostninger ved de alternative behandlinger, hvorimod effektsiden udelades. Det skyldes ifølge forfatterne, at de ikke har tilstrækkelige data til at estimere effekterne af de alternative behandlinger. Det kan derfor konstateres, at beskrivelsen af de konkurrerende alternativer er mangelfuld.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Der er tale om en retrospektiv, *mirror-image* undersøgelse. Det er ikke angivet, om der anvendes *intention-to-treat* eller *completer* analyse. Undersøgelsespopulation er meget lille, og observationsperioden er relativt kort, hvorfor det kan være svært at

opfange alle ændringer i ressourceforbrug og dermed omkostninger. Der er selektionsbias i udvalget af patienter, da udvælgelsesproceduren medfører, at kun patienter med relativ høj compliance inddrages, hvilket der gøres opmærksom på i studiet.

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Der foreligger ingen redegørelse for hverken terapeutisk effekt, bivirkningsfrekvens, compliance-, bortfalds- eller tilbagefaldsrater. Det er anført, at behandlingen primært foregår ambulant, men også klinisk.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Inkluderede patienter er de, der gennem et år har modtaget behandling med risperidon eller clozapin, hvilket bedømmes ud fra regningsdata. Desuden skal regningsdata fra det foregående år være tilstede. Endvidere skal patienterne have en sygdomshistorie med tidligere indlæggelser, der placerer dem i højrisikogruppen for fremtidige indlæggelser (dvs. patienter, der er behandlingsresistente). Gruppen af patienter, der modtager risperidon, er diagnosticeret med skizofreni. Det anføres, at de to grupper (henholdsvis risperidon og clozapin) er forskellige med hensyn til ovenstående variable, og derfor ikke sammenlignes.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Studiet beskæftiger sig ikke med behandlingernes effektivitet, hvorfor en sådan ikke er fastslået. Det kan naturligvis argumenteres, at der tales om effektivitet i den forstand, at behandlingen måske er i stand til at nedbringe omkostningerne - altså økonomisk effektivitet fremfor klinisk effektivitet. Men dette emne berøres ikke i studiet, hvorfor man må gå ud fra, at der kun er tale om et omkostningsstudie.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert

alternativ identificeret?

De omkostninger, som Medicaid påføres, er identificeret. Der er tale om omkostninger til medicin og i forbindelse med indtagelse af denne (administration af medicineringen samt blodprøver og laboratorietests i forbindelse med clozapinbehandling) samt ikke-farmakologiske serviceydelser, der blandt andet inkluderer hospitalsindlæggelse, socialisering, psykiatriske serviceydelser samt behandlingshjem. Det er ikke eksplicit angivet, at perspektivet er Medicaid's, så det kan ikke konstateres, om alle relevante omkostninger er identificeret. Det er ikke anført, om både kapital- og driftsomkostninger er indregnet i omkostningerne.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Det kan ikke konstateres, om omkostningerne er målt i passende fysiske enheder, da der ikke angives data for ressourceforbrug, men kun visse omkostningsdata. Det kan ligeledes heller ikke konstateres, om visse elementer er udeladt af målingen, da ikke alle omkostninger er vist i studiet. Det kan ikke konstateres, om visse omstændigheder gør målingen vanskelig.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Der er anvendt regningsdata i forbindelse med beregning af omkostninger, og der er derfor tale om markedspriser. Det er dog problematisk, at pris og mængde ikke rapporteres adskilt fra værdien. Således er kun de totale omkostninger samt omkostninger i forbindelse med ikke-farmakologiske serviceydelser angivet. Et problem i forbindelse hermed er, at for visse patienter er de ikke-farmakologiske omkostninger højere end de totale omkostninger, hvilket mildt sagt virker besynderligt, da de ikke-farmakologiske omkostninger angives som en delmængde af de totale omkostninger! Ved andre patienter er de totale omkostninger meget høje, uden at der er registreret omkostninger i forbindelse med ikke-farmakologiske serviceydelser. Dette synes også en smule uklart.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Der er ikke justeret for forskelle i tidshorisont, da studiet forløber over en relativt kort periode.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser ved de alternative behandlinger?

Der er foretaget en inkrementel omkostningsanalyse i den forstand, at den mediane nettoændring (omkostninger i forbindelse med behandling et år før initiering af behandling med risperidon eller clozapin minus omkostninger i forbindelse med behandling i et år efter initiering) beregnes. Der er her tale om, at risperidonbehandling er forbundet med færre omkostninger end traditionel behandling, og clozapinbehandling er forbundet med flere omkostninger end både traditionel behandling og behandling med risperidon. Sidstnævnte kan skyldes, at den patientgruppe, der modtager clozapin er mere alvorligt syg end patientgruppen, der modtager risperidon. Der kan ikke sammenlignes mellem de to grupper, da de heller ikke er vurderet i forhold til hinanden med hensyn til andre patientkarakteristika.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der foretages test for statistisk signifikans i forbindelse med ændringer i omkostninger før og efter initiering af ny behandling. Blandt andet kan det konstateres, at nettoændringen er statistisk signifikant. I forbindelse med ikke-farmakologiske serviceydelser er det ikke muligt at foretage signifikanstest grundet skæve omkostningsændringer, sjældne genindlæggelser, og få omkostningsdata.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Der diskuteres problemer med hensyn til generaliserbarhed. Blandt andet at de

inkluderede patienter ikke er repræsentative for den generelle population af skizofrene, behandlingsresistente patienter, da udvælgelsesmetoden medfører, at det højst sandsynligt er patienter med højere compliance, der deltager. Ligeledes kan der heller ikke generaliseres til patienter, der ikke er behandlingsresistente, da der også her kan være forskelle i compliance raten. Der diskuteres forskelle i metodologi i andre lignende studier, men diskussionen er meget kort og indeholder kun en konstatering af forskelle.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Testpopulationen er ikke repræsentativ for patientpopulationen i rutinemæssig behandling. Der er som nævnt ovenfor flere årsager, men primært er der tale om en speciel patientgruppe. Behandlingsform og omkostninger må formodes at være repræsentative for rutinemæssig praksis, da de netop foregår i en sådan. Undersøgelsespopulationen er meget lille, hvorfor det kan være problematisk at generalisere herfra.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Det retrospektive, *mirror-image* design medfører, at det er tvivlsomt, hvorvidt der er belæg for analysens resultater. Yderligere er det problematisk, at det ikke beskrives, om der er tale om *intention-to-treat* eller *completer* analyse. Mængde og pris ved ressourceforbrug er ikke adskilt, så der er ikke mulighed for at efterprøve resultaterne. Der mangler beskrivelse af patientkarakteristika. Desuden virker omkostninger for visse patienter ikke logiske som beskrevet tidligere. Derudover mangler der data for effekten af de alternative behandlinger. Der kan ikke generaliseres til andre patientgrupper og rammer, da der er tale om en meget specifik patientgruppe. Alt dette medfører, at det er tvivlsomt, om der er belæg for de resultater, analysen kommer frem til.

Studie 12: Viale et al. (1997)

1 Er der stillet et veldefineret spørgsmål i en form, der kan besvares?

Formålet med studiet er at analysere ændringer i ressourceforbrug og det økonomiske *outcome* ved behandling med risperidon. Der stilles i studiet tre spørgsmål: 1) Bruger patienter, der nu behandles med risperidon, færre ressourcer end før? 2) Hvilken slags ressourceforbrug ændres mest efter behandling med risperidon påbegyndes? og 3) Hvorledes ændres de totale omkostninger efter behandling med risperidon påbegyndes, når man ser på psykiatriske ydelser for skizofrene patienter? Dermed er analysens formål klart formuleret, men til gengæld er der ikke angivet nogen synsvinkel for analysen, ligesom det ikke er angivet hvilken analysetype, der udføres.

2 Er der givet en uddybende beskrivelse af de konkurrerende alternativer (det vil sige, er det oplyst hvem, der gjorde hvad for hvem, hvor og hvor ofte)?

Der er tale om et *mirror-image* studie, hvorfor der sammenlignes med behandling før initieringen af risperidonbehandling. De typiske antipsykotika, der anvendes før risperidon, er anført, men der er ingen oplysninger om dosering for hverken disse eller for risperidon.

3 Er studiedesignet valgt på et epidemiologisk velfunderet grundlag?

Studiet bygger på et retrospektivt, *mirror-image*, *intention-to-treat* design. Problemer angående retrospektive, *mirror-image* designs er tidligere diskuteret. Til gengæld er det en force, at der anvendes *intention-to-treat* analyse. Analysen bygger ikke på kliniske data, men kun på ressourceforbrug og omkostninger forbundet dermed. Det er en svaghed ved studiet, at effektiviteten således er fastslået gennem antagelser. En alternativ fortolkning er, at ændringer i ressourceforbrug er intermediære mål og som sådan er mål for effektivitet, men hvis det er tilfældet, fremgår det ikke af studiet. Populationsstørrelsen på 139 patienter er et begrænset grundlag for at kunne

generalisere resultaterne, da der er en risiko for, at patienterne ikke er repræsentative for patienter med pågældende sygdom som nævnt i kapitel 2. Observationsperioden er angivet til gennemsnitligt 14 måneder .

4 Er der givet en grundig beskrivelse af alternativernes behandlingsudfald?

Der er i sagens natur ikke redegjort for hverken terapeutisk effekt eller bivirkningsfrekvens. Til gengæld burde compliance, bortfalds- og tilbagefaldsrater opgives, men de er ikke at finde nogetsteds i studiet.

5 Foreligger der en grundig beskrivelse af patientkarakteristika?

Patientpopulationen angives ud fra DSM-IV, akse 1, som patienter diagnosticeret som skizofrene eller med skizoaffektiv psykose. Patienter inkluderet i studiet viste enten ikke respons på traditionel behandling (defineret som manglende respons på mindst to traditionelle antipsykotika), de var intolerante overfor traditionelle antipsykotika (defineret som ekstrapyramidale symptomer på trods af behandling mod dette symptom) eller oplevede tardiv dyskinesi i forbindelse med den traditionelle behandling.

6 Er effektmålet egnet til formålet?

Som nævnt er der ikke tale om kliniske effektmål i studiet; derimod antages det, at risperidon er mindst lige så effektiv som traditionelle antipsykotika.

7 Er alle vigtige og relevante omkostninger og konsekvenser for hvert alternativ identificeret?

Eftersom studiets synsvinkel ikke er kendt, kan det ikke vurderes, om alle relevante omkostninger er medtaget. Det kan konstateres, at de direkte omkostninger relateret til sundhedsvæsenet (incl. omkostninger forbundet med ambulant behandling og dagcentre etc) er medtaget.

8 Er omkostninger og konsekvenser målt præcist i passende fysiske enheder (f.eks. plejetimer, antal lægebesøg, tabte arbejdsdage, vundne leveår)?

Ovenstående identificerede elementer er også målt i studiet, men det fremgår ikke, om specielle omstændigheder gør målingen vanskelig.

9 Er omkostninger og konsekvenser værdisat troværdigt?

Omkostningerne værdisættes ud fra nationale data fra forskellige publicerede og upublicerede kilder, som der er givet henvisninger til. Yderligere kan det konstateres, at pris og mængde er rapporteret adskilt, således at en efterprøvning af resultaterne er mulig. Undtaget er medicinen; her er der hverken opgivet forbrug eller priser, men derimod kun de totale omkostninger.

10 Er omkostninger og konsekvenser justeret for forskelle i tidshorisont?

Der er tale om et kortsigtet studie, hvorfor der ikke er foretaget sådanne justeringer.

11 Er der foretaget en inkrementel analyse af omkostninger og konsekvenser af de alternative behandlinger?

Der er foretaget en inkrementel omkostningsanalyse, således at de ændringer i totale omkostninger, som en ændring i ressourceforbruget giver anledning til, er opgivet.

12 Er der taget hensyn til usikkerhed i estimerne af omkostninger og konsekvenser?

Der er foretaget følsomhedsanalyse af en enkelt parameter i studiet. En gruppe patienter var indlagt på det tidspunkt, de påbegyndte risperidonbehandlingen. I første omgang blev ressourceforbrug og omkostninger for disse først talt med, da de blev udskrevet fra hospitalet ud fra den antagelse, at hospitalsopholdet skyldes behandlingsfejl/manglende respons på den traditionelle behandling, hvorfor også omkostninger og ressourceforbrug bør henføres til den traditionelle behandling (ifølge *intention-to-treat* princippet). I en følsomhedsanalyse ændres indeksdagen for opgørelsen af

ressourceforbrug og omkostninger, således at disse tælles med fra første dag, der behandles med risperidon. Det ændrer resultatet markant, således at denne opgørelsesmetode er forbundet med noget højere omkostninger end den anden metode. Ud over denne følsomhedsanalyse er der ikke foretaget andre test af usikkerhed i estimerne, så det kan konkluderes, at der ikke er taget tilstrækkeligt hensyn til usikkerhed i studiet. F.eks. vurderes det ikke, om visse prisændringer eller ændringer i ressourceforbruget vil ændre resultatet.

13 Inkluderer præsentationen og diskussionen af studieresultaterne alle vigtige emner og problemstillinger, der kan være af relevans for brugerne af studiet?

Ændringen i omkostninger som følge af behandling med risperidon i forhold til traditionel behandling opgives både som nettoændring og som ændringen i totale omkostninger per patient per år. I studiet omtales andre lignende undersøgelser, men der foretages ingen diskussion af eventuelle forskelle i metodologi. Derimod diskuteres de begrænsninger, studiet har, og således også generaliserbarheden til andre rammer og patientgrupper.

14 Er der mulighed for at generalisere analysens resultater?

Som der også gives udtryk for i studiet, er der visse begrænsninger, som gør det problematisk at generalisere analysens resultater. For det første er der tale om et retrospektivt, *mirror-image* design, for det andet er undersøgelsespopulationen lille, for det tredje blev studiet udført, da risperidon lige var blevet introduceret på markedet, hvilket gør en generalisering til nutidig klinisk praksis problematisk.

15 Er det overordnede indtryk af analysen tilfredsstillende?

Gennemgangen af studiet er klar og overskuelig. Til gengæld er det tvivlsomt, om der er belæg for de konklusioner, der drages grundet ovenstående problemer med generaliserbarheden. Et yderligere problem - som også nævnes i studiet - er, at der ikke benyttes kliniske effektdata, men kun økonomiske data om ressourceforbrug og omkostninger.

Kapitel 5 Konklusion

5.1 Problemvinkel

Formålet med de økonomiske evalueringer er klart angivet i alle studier på nær et enkelt. For det meste er også analysens synsvinkel angivet, men somme tider ligger det implicit i studiet. Analysetypen anføres ikke altid, men kan for det meste udledes fra studierne. Beskrivelsen af alternativerne kunne i nogle af studierne være bedre. Ved vurderingen af en behandlings effektivitet er det vigtigt at vide, hvad der sammenlignes med samt doseringen af de alternative behandlinger. Det skyldes doseringens indflydelse på compliance og bivirkninger. Således kan en inoptimal dosering medføre dårligere effekter end den optimale dosering og dermed give et skævt resultat. I de fleste studier sammenlignes med traditionel behandling, enkelte sammenligner også med clozapin. I et enkelt studie sammenlignes med olanzapin, men her mangler der en yderligere sammenligning med traditionel behandling. Flere steder anføres der ikke dosering, hvilket som nævnt er en mangel. De fleste studier indsamler data for både klinisk og ambulant behandling. Enkelte påpeger, at der primært er tale om enten den ene eller den anden behandlingsform. I et enkelt studie er data kun indsamlet i forbindelse med klinisk behandling. Ved spørgsmålet om, hvorvidt både omkostninger og effekter inddrages, kan det konstateres, at de fleste studier ud fra tidligere undersøgelser fastslår, at risperidonbehandling er mere effektiv end traditionel behandling, og derefter estimerer omkostninger ud fra ressourceforbrug.

Generelt er problemvinklen i studierne tilfredsstillende, men især en mere grundig beskrivelse af de alternative behandlinger mangler.

5.2 Epidemiologiske metodekrav

Langt størstedelen af studierne anvender retrospektivt indsamlede data. Det er

problematisk, da den interne validitet her er lav; der er stor risiko for bias. En stor del af studierne anvender samtidig *mirror-image* analyse. Det er et problem at sammenligne med historiske data, da man her kun kan udlede, at der eventuelt er sket en ændring, hvorimod der ikke er dokumentation for, hvad der er årsag til ændringen. Enkelte studier anvender i stedet *case-control*, hvilket giver mere mening, jævnfør diskussionen i kapitel 2.

Et andet element i studiedesignet er, hvorvidt der anvendes *intention-to-treat* eller *completer* analyse. Her må det konstateres, at flere af studierne anvender *completer* analyse, hvilket kan medføre en underestimering af omkostninger samt en overestimering af effekter i forbindelse med behandlingen. I flere af studierne angives det slet ikke hvilken type analyse, der anvendes. Det er klart en oplysning, der bør indgå som en naturlig del af studiet, da den er med til at afgøre, om effekter og omkostninger i forbindelse med behandlingen kan anses som troværdige.

I 3 af studierne anvendes en model til at estimere behandlingsudfald ved de alternative behandlinger. Her skal man være opmærksom på den usikkerhed, der knytter sig til estimeringen af sandsynlighedsudfaldene. Kun et enkelt studie benytter sig af en meta-analyse af RCT's ved bestemmelsen af den kliniske effekt. De andre anvender en skønsom blanding af resultater fra RCT's, ekspertudsagn samt eventuelt resultater fra retrospektive studier. Generelt anbefales det at anvende en meta-analyse af resultater fra RCT's. Her er det blot vigtigt at være opmærksom på, at selv om den interne validitet vil være høj, er der stor risiko for, at den eksterne validitet er lav, og følgen er, at det derved er problematisk at generalisere til patientpopulation, behandlingsform og omkostninger ved rutinemæssig praksis. Generelt kan det dog konstateres, at hvis den interne validitet er lav, og gyldigheden af resultaterne derved forringes, har det ringe mening, at den eksterne validitet og dermed generaliserbarheden er høj.

Det ses, at undersøgelsespopulationerne i studierne generelt er meget små. Det

betyder, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt de opnåede resultater er statistisk signifikante. Ligeså er det problemet med observationsperiodernes længde, der ofte er relativt korte. Især når man undersøger omkostninger og effekter ved en sygdom som skizofreni, der varer livet ud, er det relevant, at omkostninger og effekter ekstrapoleres til et helt livsforløb, da det giver et mere passende billede af størrelsen af omkostninger og effekter.

Beskrivelsen af behandlingsudfald er i flere af studierne mangelfuld. Compliance raten er kun anført i 2 studier, hvoraf det ene urealistisk antager, at den er 100%. Ligeledes mangler der ofte information om tilbagefald, bortfald og bivirkningsfrekvens. Disse manglende oplysninger skal søges i det faktum, at de fleste data er indsamlet retrospektivt, hvorfor der ikke er nogen garanti for, at de ønskede data eksisterer. Patientkarakteristika er i de fleste af studierne grundigt oplyst. Hoveddiagnosen og gennemsnitsalder er anført i dem alle, og kvindeandelen er oplyst i alle studier på nær ét. Tidligere behandlingsrespons er anført i de fleste studier. Der er primært tale om, at patienterne er resistente eller intolerante overfor traditionel behandling. Det medfører, at risperidon vurderes som et andetvalgspræparat (når førstevalgspræparatet ikke virker efter hensigten). Dette igen medfører, at de undersøgte patienter ikke er repræsentative for den generelle population af skizofrene patienter. Sygdomsvarighed og tidligere indlæggelser er kun angivet i 2 af studierne.

Det kan konkluderes, at forskellige mangler i studiedesignet er et kritisk punkt for alle evalueringerne og en af hovedårsagerne til, at de opnåede resultater i studierne er tvivlsomme. Derudover er beskrivelsen af behandlingsudfald mangelfuld, hvorimod beskrivelsen af patient-karakteristika som oftest er grundig.

5.3 Metodekrav inden for økonomisk evaluering

De fleste studier antager, at behandlingernes effekt er bevist gennem tidligere studier. Således sker der ikke en eksplicit fastsættelse af effekter i forbindelse med evalueringerne. Andre studier anvender intermediære effektmål, hvilket som nævnt kan være et problem, da de kan have begrænset mening i forhold til den endelige effekt ved en behandling - en formindskelse af sygelighed eller dødelighed. I et studie anvendes ændringer i ressourceforbrug som effektmål. Dette er ligeledes problematisk, da det som nævnt er et snævert effektmål, hvor de sundhedsmæssige effekter af behandlingen ikke afdækkes. Et enkelt studie anvender QALY's som effektmål. Her gives et bedre billede af behandlingseffekten, da den forventede levetid vægtes med kvaliteten af samme. Forbedret livskvalitet ved en behandling er især relevant for skizofrene patienter, blandt andet på grund af de alvorlige bivirkninger, der er ved visse behandlinger. Problemet ved nævnte *cost-utility* analyse er dog, at pålideligheden og gyldigheden af de udledte nytter kan være lav. I et studie anvendes sygdomsspecifikke sundhedsstatusmål ved fastsættelsen af effekter. Det er som diskuteret i kapitel 2 ligeledes et velegnet effektmål.

Med hensyn til identificering af omkostninger er langt størstedelen direkte omkostninger relateret til sundhedsvæsenet. Det skyldes, at synsvinklen de fleste steder er sundhedsvæsenets eller betalerens. Det kan endvidere konstateres, at den nye metode til opgørelse af omkostninger, beskrevet i Gold *et al.* (1996), ikke anvendes. Patienters eller pårørendes tidsomkostninger i forbindelse med behandling beregnes ikke. I et enkelt studie beregnes ændringer i produktiviteten som følge af en mere effektiv behandling. Ingen af studierne medtager de u håndgribelige omkostninger.

De omkostningskomponenter, der identificeres, medtages ligeledes i målingen, ligesom de måles i passende fysiske enheder. Det skal dog bemærkes, at i enkelte studier kan det ikke konstateres, hvorvidt dette er tilfældet. I ingen af studierne gøres der opmærksom på, om specielle vanskeligheder gør målingen vanskelig. Det må formodes, at f.eks. forenet brug af ressourcer kan medføre problemer ved målingen.

Værdisætning foregår primært ud fra markedspriser, blandt andet medicinpriser og regningsdata. Ofte er enhedsomkostninger og ressourceforbrug anført hver for sig, men det er ikke altid tilfældet. Det medfører, at det ikke er i alle studier, der er mulighed for at efterprøve resultaterne. I forbindelse med værdisætning skal det bemærkes, at de fleste af studierne er udarbejdet med amerikanske data, nogle med canadiske, et enkelt med britiske og et enkelt med israelske data. Som nævnt i kapitel 2 vil enhedsomkostningerne højst sandsynligt variere fra land til land, ligesom de naturligvis også kan variere inden for det enkelte land. Pointen er, at disse enhedsomkostninger ikke direkte kan overføres til danske forhold. Naturligvis kan det samme gøre sig gældende med hensyn til ressourceforbrug og forskelle i rutinemæssig praksis. Værdisætningen af konsekvenser er i de fleste studier ganske ligetil, da de enten antager effektivitet, og derfor ikke værdisætter den, eller opgiver effekterne i naturlige enheder, hvorved en værdisætning ikke er nødvendig. Dog kan der være problemer med værdisætningen i *cost-utility* studiet, hvilket er diskuteret tidligere.

De færreste studier foretager en justering af forskelle i tidshorisont. Det skyldes, at der er tale om korte tidshorisonter, hvorfor det ikke er nødvendigt med en sådan justering. De studier, der ekstrapolerer effekter og omkostninger, anvender en diskonteringsrate på 5%, som er standard praksis. Der er i disse studier ikke foretaget følsomhedsanalyse med hensyn til, om resultaterne er følsomme overfor ændringer i diskonteringsraten.

Kun i to studier angives resultatet som inkrementale omkostninger i forhold til inkrementale effekter. Flere studier angiver de inkrementale omkostninger i forbindelse med en behandling fremfor en anden. Flere af studierne konkluderer dominans, og det er derfor ikke af betydning, om de inkrementale omkostninger i forhold til effekter her anføres.

De fleste studier er grundige ved test af usikkerhed i estimerne, men nogle er knap

så grundige. Problemet er dog, at der i visse studier ikke tages behørigt hensyn til usikkerheden i estimerne. Det vil sige, at selv om resultaterne ikke er statistisk signifikante, eller de er følsomme overfor ændringer i visse parametre, så inddrages det ikke altid i studiets konklusion. Det er problematisk, da der med rette kan rejses tvivl om de opnåede resultater i sådanne tilfælde.

Generelt kan det konkluderes, at der ikke er alvorlige fejl og mangler i metodegrundlaget for de økonomiske evalueringer. Dog bør studierne være mere opmærksomme på usikkerheden i deres estimer og tage hensyn til dette i konklusionerne. Ligeledes er valg af effektmål et punkt, der bør gøres mere ud af.

5.4 Præsentation af resultaterne

Studierne indeholder generelt en diskussion af egne resultater i forhold til andres. Dog er diskussionen af forskelle i metodologi mangelfuld. I studierne er der de fleste steder en diskussion af resultaternes generaliserbarhed i forhold til andre rammer og patientgrupper, og det konkluderes ofte, at der er problemer med denne. Da der primært er tale om retrospektive studier, der anvender data fra rutinemæssig praksis, må det formodes, at behandlingsform og omkostninger er repræsentative for en sådan. Et problem er, at undersøgelsespopulationerne er særegne i og ved, at der primært er tale om behandlingsresistente eller -intolerante patienter. Derved er det ikke sikkert, at undersøgelsespopulationerne er repræsentative for patientpopulationerne generelt. Endvidere medfører de små undersøgelsespopulationer og de korte observationsperioder, at repræsentativiteten er mangelfuld. De fleste studier foreligger i artikelform. Når der skal stå meget på få sider, kan det ind imellem være svært at følge tankegangen samt vurdere visse parametre i studierne.

Det er tvivlsomt, hvorvidt de opnåede resultater kan overføres til danske forhold. Som nævnt kan der være forskelle i ressourceforbrug og de dermed forbundne omkostnin-

ger, ligesom der kan være forskelle i den rutinemæssige praksis. Yderligere er der tale om en vurdering af risperidon som et andetvalgspræparat, hvorimod der mangler studier, der undersøger risperidon som et førstevalgspræparat. Dette inkluderes dog i studiet, hvor der sammenlignes med olanzapin.

Generelt kan det konkluderes, at præsentationen af resultaterne på visse punkter er grundig, blandt andet forekommer der ofte en diskussion af studiets generaliserbarhed, hvilket er meget vigtigt. Det er dog problematisk, at det i alle studier er tvivlsomt, hvorvidt der er belæg for de opnåede resultater grundet mangler i studiedesignet på den ene eller den anden måde. Naturligvis kan alle punkter som før nævnt ikke opfyldes helt og fuldt, men i de vurderede studier er der mangelfuld dokumentation for de opnåede resultater. Derfor er det tvivlsomt, om studierne er anvendelige til at dokumentere omkostnings-effektivitet ved behandling med risperidon.

Litteraturliste

Alban A, M Gyldmark , AV Pedersen, J Søgaard (1995). Sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler. En gennemgang af metoder og problemstillinger ved implementering i beslutningsprocesser. Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelafdelingen.

Alban A, H Keiding, J Søgaard (1998). Rapport om Retningslinier for Samfundsøkonomiske analyser af lægemidler. Sundhedsministeriet.

Albright PS, S Livingstone, DL Keegan, M Ingham, S Shrikhande, J Le Lorier (1996a). Health-Care Resource Utilization and Costs Before and After Initiation of Risperidone Treatment in Patients with Schizophrenia. Poster presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 4-9, 1996.

Albright PS, S Livingstone, DL Keegan, M Ingham, S Shrikhande, J Le Lorier (1996b). Reduction of Healthcare Resource Utilisation and Costs Following the Use of Risperidone for Patients with Schizophrenia Previously Treated with Standard Antipsychotic Therapy. A Retrospective Analysis Using the Saskatchewan Health Linkable Databases. Clinical Drug Investigation, 1996; 11 (5): 289-299.U

Briggs A, M Sculpher, M Buxton (1994). Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: The role of sensitivity analysis. Health Economics, 1994, vol. 3: 95-104.

Carter C, M Stevens, M Durkin (1998). Effects of Risperidone Therapy on the Use of Mental Health Care Resources in Salt Lake County, Utah. Clinical Therapeutics, 1998; vol. 20, no.2: 352-363.

Drummond, MF, B O'Brien, GL Stoddart, GW Torrance (1997). Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Second Edition. Oxford Medical Publications. Oxford University Press.

Finley PR, BR Sommer, JL Corbitt, GH Brunson, BL Lum (1998). Risperidone: Clinical Outcome Predictors and Cost-Effectiveness in a Naturalistic Setting. Psychopharmacology Bulletin, 1998; vol.34, no.1: 75-81.

Foster RH, KL Goa (1998). Risperidone. A Pharmacoeconomic Review of its Use in Schizophrenia. Adis Pharmacoeconomic Drug Evaluation. Pharmacoeconomics, 1998 Jul;14(1): 97-133.

Ginsberg G, S Shani, B Lev (1998). Cost-Benefit Analysis of Risperidone and Clozapine in the Treatment of Schizophrenia in Israel. Pharmacoeconomics, 1998 Feb; 13 (2): 231-241.

Glazer WM, L Ereshefsky (1996). A Pharmacoeconomic Model of Outpatient Antipsychotic Therapy in "Revolving Door" Schizophrenic Patients. Journal of Clinical Psychiatry, 1996 (Aug.); 57(8): 337-345.

Glennie JL (1997). Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment-resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia. Technology Overview: Pharmaceuticals. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).

Glenthøj B, J Gerlach, R Licht, N Gulmann, OS Jørgensen (red.) (1998). Behandling med antipsykotika. Vejledende retningslinier. Klaringsrapport, nr. 5, 1998. Dansk Psykiatrisk Selskab.

Gold MR, JE Siegel, LB Russell, MC Weinstein (red.)(1996). Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press, Oxford.

Guest JF, WM Hart, RF Cookson, E Lindström (1996). Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. British Journal of Medical Economics, 1996; 10: 59-67.

Heiberg I, J Søgaard (1995). Evaluering av farmakoøkonomiske analyser av risperidon (Risperdal®) brukt i behandling av kronisk schizofrene pasienter. Center for Helsetjenesteforskning og Socialpolitikk. Odense Universitet.

Luce BR, WG Manning, JE Siegel, J Lipscomb (1996). Estimating Costs in Cost-Effectiveness Analysis. I: Gold et al. (1996).

Nightengale BS, L Garrett, S Waugh, BJ Lawrence, J Andrus (1998a). Economic Outcomes Associated With the Use of Risperidone in a Naturalistic Group Practice Setting. The American Journal of Managed care, 1998; 4: 360-366.

Nightengale BS, JM Crumly, J Liao, BJ Lawrence, EW Jacobs (1998b). Economic Outcomes of Antipsychotic Agents in a Medicaid Population: Traditional Agents vs. Risperidone. Psychopharmacology Bulletin, 1998; 34 (3): 373-382.

Oh P, TR Einarson, M Iskedjian, A Addis, K Lanctôt (1997). Pharmacoeconomic Evaluation in Schizophrenia: Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia and Risperidone in Chronic Schizophrenia. Technology Report. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).

Olsen J, K Overvad, S Juul (1994). Analytisk epidemiologi - en introduktion. Munksgaard, København.

Procyshyn RM, S Zerjav (1998). Drug Utilization Patterns and Outcomes Associated with In-Hospital Treatment with Risperidone or Olanzapine. Clinical Therapeutics, vol.20, no.6: 1203-1217.

Thompson D (1997). Cost of switching from Neuroleptics to Risperidone and Clozapine. A Pilot Study of the San Diego County Mental Health Services. Clinical Drug Investigation, 1997 Nov; 14 (5): 428-433.

Viale G., L. Mechling, G. Maislin, M. Durkin, L. Engelhart, B.J. Lawrence (1997). Impact of Risperidone on the Use of Mental Health Care Resources. Psychiatric Services, 1997; vol. 48, no. 9: 1153-1159.

Bilag 1 Oversigt over de inkluderede studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4
Baggrundsdata:				
Datakilde	Albright et al. (1996 a og b)	Carter et al. (1998)	Finley et al. (1998)	Ginsberg et al. (1998)
Publiceringskilde	Poster og Clinical Drug Investigation	Clinical Therapeutics	Psychopharma- cology Bulletin	Pharmaco- economics
Land	Canada	USA	USA	Israel
Forsøgsdesign:				
Studiedesign	retrospektiv mirror-image	retrospektiv mirror-image intention-to-treat	retrospektiv mirror-image	model
Reference- alternativ	oral- og depot traditionel behandling	traditionel behandling	tidligere behandling	haloperidol 20 mg/dag
Dosering (risperidon)	-	-	6 mg/dag ved respons	6 mg/dag
Behandlings- form	klinisk og ambulant	primært ambulant men også klinisk	klinisk og ambulant	klinisk og ambulant
Observations- periode	gns. 288 dage (189-354)	gns. 16 mdr.	1 år	6 mdr.
Stikprøve- eller kohortekarak- teristika:				
Populations- størrelse	146	61	effekt: 50	- omk.: 57
Compliance rate	-	-	-	-
Tilbagefaldsrate	-	-	-	-
Bortfaldsrate	-	40%	26%	-
Bivirknings- frekvens	-	-	-	-

Patientkarakteristika:

Hoveddiagnose	-kronisk skizofreni	-skizofreni -skizoaffektiv psykose	DSM-IV, akse 1 -kronisk skizofreni og andre	-skizofreni
Tidl. behandlingsrespons	resistens intolerans	primært resistens eller intolerans	resistens intolerans	resistens intolerans
Kvindeandel	52%	57%	0	-
Gennemsnitsalder	41 år	40	46	35
Design i evaluering:				
Analysetype	CMA	CMA	CEA	økonomisk kalkule
Perspektiv	-	institutionen	institutionen	sundhedsvæsenet + samfundet
Tidshorizont	ca. 10 mdr.	gns. 16 mdr.	1 år	31 år
Effektmål	-	-	-behandlingsrespons -andre	ressourceforbrug i forbindelse med klinisk og ambulante behandling samt andet, minus medicinforbrug
Omkostningskomponenter:				
-Direkte	-lægebesøg -psykiatriske sundhedsydelser -medicinforbrug	-hospital behandling -døgn- og daginstitutioner -andre ambulante serviceydelser -medicinforbrug	-akut klinisk -hospitalsomk.	-medicinforbrug- medicinforbrug
-Indirekte	-	-		ændr. i produktiviteten

Resultater:	CAN\$	US\$	US\$	US\$
Risperidon (C/E)			\$5424/pt. med respons	
Ref.alt. (C/E)			-	
$(C^r - C^{alt}) / (E^r - E^{alt})$				(E/C) 1.48:1 Clo: 2.04:1
Nettoændring ($C^r - C^{alt}$)	-\$7925/pt/år	\$305/pt/år	-\$2596/pt	
Konklusion:	risperidon-dominans	risperidon dyrere, men mere effektiv	risperidon-dominans	risperidon større effekt end traditionel behandling, i forhold til omk., men mindre effekt end clozapin i forhold til omk.

	Studie 5	Studie 6	Studie 7	Studie 8
Baggrundsdata:				
Datakilde	Glazer et al. (1996)	Guest et al. (1996)	Nightengale et al. (1998a)	Nightengale et al. (1998b)
Publiceringskilde	Journal of Clinical Psychiatry	British Journal of Medical Economics	The American Journal of Managed Care	Psychopharmacology Bulletin
Land	USA	UK	USA	USA
Forsøgsdesign:				
Studiedesign	model	retrospektiv mirror-image completer	retrospektiv case-control intention-to-treat	retrospektiv case-control + mirror-image intention-to-treat
Referencealternativ	hal.oral15mg/dag hal.depot: 150 mg/md.	traditionel behandling	haloperidol	diverse traditionelle behandlinger
Dosering (risperidon)	6 mg/dag	8.8 mg/dag	4.88 mg/dag	-
Behandlingsform	klinisk og ambulant	klinisk og ambulant	klinisk og ambulant	klinisk og ambulant
Observationsperiode	-	a)1 år + b)1 år	gennemsnit ris: 17.2 mdr. hal: 16.0 mdr.	variabel
Stikprøve- eller kohortekarakteristika:				
Populationsstørrelse	-	a) 32 b) 17	ris: 28 hal: 24	150
Compliance rate	hal.oral: 50% hal.depot: 80% ris: 65%	-	100%	-
Tilbagefaldsrate	10%	-	-	-
Bortfaldsrate	-	-	-	-
Bivirkningsfrekvens	-	-	-	-

Patientkarakteristika:

Hoveddiagnose	-skizofreni	DSM-III-R	skizofreni	ICD-9 -skizofreni
---------------	-------------	-----------	------------	----------------------

Tidl. behandlingsrespons	respons, men med tilbagefald	-	-	resistens intolerans
--------------------------	------------------------------	---	---	-------------------------

Kvindeandel	0	34%	ris: 67.9% hal: 58.3%	46%
-------------	---	-----	--------------------------	-----

Gennemsnitsalder	29	38	ris: 50 hal: 54	ris: 44 alt: 48
------------------	----	----	--------------------	--------------------

Design i evaluering:

Analysetype	CEA	CEA	CMA	CMA
-------------	-----	-----	-----	-----

Perspektiv	-	sundhedsvæsenet	betaleren	betaleren
------------	---	-----------------	-----------	-----------

Tidshorison	1 år	2 år	6-40 mdr.	variabel
-------------	------	------	-----------	----------

Effekt mål	-compliance -tilbagefald	PANSS CGI ESRS	-	-
------------	-----------------------------	----------------------	---	---

Omkostningskomponenter:

-Direkte	-omk. v. indskr. på klinik -klinikbesøg -genindlæggelse -administration -om. i forb. m. bivirkninger	-medicin -hospital -døgninst. -dagcentre -ambulante klinikker -sygeplejerske -anden medicin	-medicin -lægebesøg -daghospital -medicinforgbrug	-hospital-medicin -hospital -lægebesøg -ambulante klinikker
----------	--	---	--	--

-Indirekte	-	-	-	-
------------	---	---	---	---

Resultater: Risperidon (C/E)	US\$ \$7162/år	UK£	US\$ \$1636/pt/md	US\$
--	-------------------	-----	----------------------	------

Ref.alt. (C/E)	oral: \$5752/år depot:\$4595/år		\$1759/pt/md	
----------------	------------------------------------	--	--------------	--

Nettoændring (C ^r -C ^{alt})		a)-£1188 b)-\$7426 yderligere	-\$123/pt/md	-\$261/pt/md
--	--	----------------------------------	--------------	--------------

Konklusion:	risperidon dyrere	risperidon-	risperidon-	risperidon-
--------------------	-------------------	-------------	-------------	-------------

end begge alt., men mere effek- tiv end oral og mindre effektiv end depot	dominans: færre omk. + bedre effekter	dominans	dominans
---	---	----------	----------

	Studie 9	Studie 10	Studie 11	Studie 12
Baggrundsdata:				
Datakilde	Oh et al. (1997)	Procyshyn et al. (1998)	Thompson (1997)	Viale et al. (1997)
Publiceringskilde	CCOHTA-rapport	Clinical Therapeutics	Clinical Drug Investigation	Psychiatric Services
Land	Canada	Canada	USA	USA
Forsøgsdesign:				
Studiedesign	meta-analyse af kliniske forsøg	retrospektiv case-control	retrospektiv mirror-image	retrospektiv mirror-image intention-to-treat
Referencealternativ	hal.-oral hal.-depot flu.-depot	olanzapin 19.83 mg/dag	traditionel behandling	traditionel behandling
Dosering (risperidon)	6 mg/dag	5.83 mg/dag	-	-
Behandlingsform	klinisk og ambulant	klinisk	ambulant og klinisk	klinisk og ambulant
Observationsperiode	4-12 uger	max. 120 dage	1+1 år	gns. 14 mdr.
Stikprøve- eller kohortekarakteristika:				
Populationsstørrelse	645	60	20	139
Compliance rate	-	-	-	-
Tilbagefaldsrate	16%	-	-	-
Bortfaldsrate	ris: 21% hal:34% hal.dep: 5% flu.dep: 7%	ris: 36.7% ola: 63.3%	-	-
Bivirkningsfrekvens	ris: 26% hal: 48% hal.dep: - flu.dep: 29%	ris: 43.3% ola: 40 %	-	-

Patientkarakteristika:

Hoveddiagnose	DSM-IV -kronisk skizofreni	-forskellige diagnoser relateret til skizofreni	-skizofreni	DSM-IV, akse 1 -skizofreni -skizoaffektiv psykose
Tidl. behandlingsrespons	resistens	-	resistens	resistens intolerans tardiv dyskinesi
Kvindeandel	-	ris: 37% ola: 40%	-	46%
Gennemsnitsalder	-	ris: 37.1 ola: 34.4	-	40 (18-78)
Design i evaluering:				
Analysetype	CUA	CEA	CA	CMA
Perspektiv	sundhedsmyndighederne	-	-	-
Tidshorisont	1 år + helt livsforløb	max. 120 dage	1+1 år	1 år
Effekt mål	nytte ved forskellige sundhedsprofiler	respons og andre	-	-
Omkostningskomponenter:				
-Direkte		-medicin	-medicin	-medicin-relateret til klinisk behandling
	-hospital -laboratorie -læge -ambulant -døgninstitution		-omk. i forb. med medicinering -ikke-farmakologiske omk.	-relateret til ambulantly behandling
-Indirekte				
-Uhåndgribelige				

Resultater:	CAN\$	CAN\$	US\$	US\$
Risperidon (C/E)	\$69855/0.87Q	\$4.69/dag ved respons		\$11308/pt/år
Ref.alt. (C/E)	diverse	\$11.52/dag ved respons		\$10937/pt/år
$(C^r - C^{alt}) / (E^r - E^{alt})$	\$6510/0.04Q p.a. restlevetid: \$114230/0.7Q			
Nettoændring ($C^r - C^{alt}$)			-\$2659/pt	\$371/pt/år
Konklusion:	risperidon-dominans	risperidon-dominans, da mere effektiv og færre omk.	risperidon billigere	bedre effekt, men højere omk. ved behandling med risperidon