

Effekter av endringer i finansieringsansvaret for TNF-hemmere

Sluttrapport

**Terje P. Hagen, Irina Bjarkum,
Silje Hobbel og Karianne Orderdalen**



Institutt for helseledelse og helseøkonomi
UNIVERSITETET I OSLO

Forord

Finansieringen av TNF-hemmere og andre legemidler som primært benyttes i behandlingen av revmatiske sykdommer, ble gradvis overført fra folketrygden til helseforetakenes budsjetter fra 1. juni 2006. Det ble tidlig lagt opp til at endringene i finansieringsansvar skulle evalueres. Våren 2008 ble Institutt for helseledelse og helseøkonomi ved Universitetet i Oslo tildelt ansvaret for evalueringen. Prosjektet er gjennomført av en gruppe bestående av Irina Bjarkum, Silje Hobbøl, Karianne Orderdalen, alle masterstudenter ved studieprogrammet Health Economics, Policy, and Management ved Institutt for helseledelse og helseøkonomi, og Terje P. Hagen, professor ved Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo. Evalueringen er nå avsluttet og foreliggende notat presenterer resultatene. Studentenes masteroppgaver danner mye av bakgrunnen for rapporten. På enkelte områder er datagrunnlaget forbedret eller reanalysert.

Datakildene er oppgitt underveis i rapporten. Vi vil særlig rette en takk til Apotekforeningen, Statens Legemiddelverk, Reseptregisteret og NPR for tilgang til data. Professor Tore Kvien, Diakonhjemmet/Det medisinske fakultet stilte data til en foreløpig analyse til rådighet i 2008. LIS v/Torfinn Aanes og Anne Helen Ognøy har gitt oss en utførlig innføring i markedet for legemidler generelt og TNF-hemmere spesielt. Ingen av disse er ansvarlig for de analyser som er gjennomført og de konklusjoner som er trukket.

Vi takker videre Trond Anders Moger og representanter fra Helse- og omsorgsdepartementet for merknader til kommentarutgaven av foreliggende rapport.

Oslo, 1. oktober 2009

Terje P. Hagen

Innhold

FORORD	2
INNHold	4
1. INTRODUKSJON.....	6
1.1 ENDRINGER I FINANSIERINGSSYSTEMET FOR TNF-HEMMERE.....	6
1.2 INDIKASJONER OG BEHANDLING.....	10
1.3 MARKEDANDELER.....	13
2. IVERKSETTING AV NASJONALE RETNINGSLINJER	16
2.1 INNHOLDET I RETNINGSLINJENE, FORSKNINGSSPØRSMÅL OG METODE	16
2.2 KJENNSKAP TIL RETNINGSLINJENE, TILGJENGELIGHET	18
2.3 BRUK AV RETNINGSLINJENE	18
2.4 RESPONDENTENES VURDERING	19
2.5 OPPSUMMERING	20
3. EFFEKTER AV ANBUDSKONKURRANSE	22
3.1 ENDRINGER I REGULERINGSREGIME	22
3.2 MARKEDET FOR LEGEMIDLER I NORGE	22
3.3 METODE OG BESKRIVENDE STATISTIKK.....	24
3.4 RESULTATER	27
3.5 OPPSUMMERING	28
4. ENDRINGER I FORBRUKSMØNSTER	30
4.1 INNLEDNING.....	30
4.2 BESKRIVELSE AV DATAMATERIALET	31
4.3 STATISTISK SPESIFISERING	37
4.4 RESULTATER	40

4.5	OPPSUMMERING	42
5.	EFFEKTER PÅ OMSATT VOLUM.....	44
5.1	INNLEDNING.....	44
5.2	BESKRIVELSE AV DATAMATERIALET	44
5.3	STATISTISK SPESIFISERING	47
5.4	RESULTATER	48
5.5	OPPSUMMERING	50
6.	OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....	52
6.1	INNLEDNING.....	52
6.2	STUDIENS HOVEDRESULTATER	52
6.3	SAMLEDE ØKONOMISKE EFFEKTER	54
6.4	VEIEN VIDERE	56
	KILDELISTE:.....	58

1. Introduksjon

1.1 Endringer i finansieringssystemet for TNF-hemmere

Tumor necrosis factor alfa (TNF- α) - hemmere, og andre biologiske inflammatoriske modifierende legemidler blir brukt innen reumatologi, gastroenterologi og dermatologi. I denne rapporten analyseres effekter av endringer i finansieringssystemet for seks legemidler som faller innenfor disse legemiddelgruppene og som langt på vei er substitutter: Humira, Enbrel og Remicade som er TNF-hemmere, Raptiva og Orencia som er registrert under kategorien selektive immunsuppressiver og MabThera som er registrert under kategorien monoklonale antistoffer og primært har vært benyttet på indikasjonen non-Hodgins lymfom. De seks legemidlene som omfattes av analysen kan videre deles inn i to hovedkategorier:

- 1) Legemidler som settes som injeksjon av pasienten selv - hjemmepreparater eller selvadministrerte preparater (Enbrel, Humira, og Raptiva)
- 2) Legemidler som blir gitt ved intravenøs infusjon i sykehus - sykehuspreparater (Remicade, Mabthera og Orencia).

Fram til 1. juni 2006 skjedde finansieringen av de seks legemidlene på ulike måter. Legemidlene som ble benyttet ved hjemmebehandling ble finansiert av Folketrygden gjennom "blåreseptordningen" (individuell refusjon etter blåreseptforskriften §10a), mens legemidlene som ble gitt i sykehusene ble belastet sykehusenes budsjetter. Fra 2002 til 1. juni 2006 eksisterte imidlertid en refusjonsordning som innebar at sykehusene fikk refundert 80 % av kostnadene ved behandling med Remicade som er det volummessig største i gruppen av preparater som gis i sykehus. Sykehusene fikk refundert utgiftene gjennom tilleggsrefusjonsordninger som ble etablert spesielt for dette legemiddelet (jf. folketrygdloven § 5-15 for Reumatoid artritt, se også St.prp.nr.1, 2005-2006). Andelen av utgiftene forbundet ved selve legemidlene som ble belastet sykehusenes basisrammer var med andre ord 20 % av kostnadene.

Fra 1. juni 2006 ble finansieringsansvaret for TNF-hemmerne Enbrel og Humira overført til de regionale helseforetakene (jf. St.prp. nr. 1 (2005-2006), Budsjett-innst. S. nr. 11 (2005-2006)). Samtidig falt ordningen med tilleggsrefusjon ved Remicade-behandling av

pasienter med Crohns sykdom bort. Endringen medførte at alle preparatene fullt ut ble belastet sykehusenes budsjetter. De selvadministrerte TNF-hemmerene måtte fullt ut dekkes over basisbevilgningen mens bruk av Remicade gav delvis dekning over ISF-systemet. Orenica ble godkjent fra 2007 og ble fullt ut finansiert av helseforetakene fra dette tidspunktet. Fra 1. januar 2008 ble i tillegg finansieringsansvaret for Raptiva flyttet fra Folketrygden til RHF-ene.

For at utlevering av preparatene fortsatt skulle kunne skje gjennom både sykehusapotek og primærapotek, ble det inngått oppgjørsavtaler mellom apotekerne og RHF-ene. Apotekene fakturerer RHF-ene på grunnlag av data om pasientens bostedskommune. Som følge av økt utgiftsbehov for helseforetakene av finansieringsendringen, ble helseforetakenes gitt en budsjettøkning tilsvarende Folketrygdens historiske utgifter korrigert for forventet vekst. Fordelingen mellom RHF-ene skjedde på bakgrunn av historisk utgiftsfordeling til de aktuelle preparatene.¹

Fra 2009 ble selvadministrerte TNF-hemmere inkludert i ISF-ordningen. Begrunnelsen for dette var å redusere potensiell vridningseffekt i retning av de alternative behandlingsformene som krever oppmøte i sykehus og som er omfattet av ISF-ordningen (St. prp. nr. 1 (2008-2009)).

To institusjonelle endringer skjedde omlag samtidig med endringen i finansieringsansvar som ble gjennomført 1. juni 2006. For det første utvidet Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) som forhandler priser på vegne av helseforetakene, sine anbudsprosesser til også å gjelde preparatene som tidligere var finansiert over Folketrygden. Begrunnelsen var at dette kunne øke priskonkurransen. LIS hadde alt fra 2004 gjennomført anbudsrunder for Remicade. Ved at også Enbrel og Humira ble overført helseforetakssystemet kunne det gjennomføres anbudsprosesser som omfattet flere preparater som langt på vei var substituerbare. Anbudsprosessene resulterte i nye priser på TNF-hemmere fra 1. mars 2007. For det andre ble det fra årsskiftet 2007/2008 innført nasjonale retningslinjer for bruk av TNF-hemmere. I retningslinjene stilles det blant annet krav som skal være oppfylt for at TNF-hemmere skal foreskrives og det gis en beskrivelse av hvilke beslutningsprosedyrer som skal benyttes ved foreskriving.

¹ Fra 2009 skjedde en ny endring i finansieringen av de aktuelle preparatene. ISF-ordningen ble da utvidet til å omfatte konsultasjoner forbundet med utskrivning av medikamenter som tas som hjemmebehandling. Begrunnelsen var at dette ville redusere potensiell vridningseffekt i retning av behandlingsformer som krever oppmøte i sykehus og som er omfattet av ISF-ordningen (St. prp. nr. 1 (2008-2009)).

Helse- og omsorgsdepartementet hadde tre hovedargumenter for endringene i finansieringsordningene for de aktuelle preparatene fra 1. juni 2006 (HOD 2006):

- *Forbruksvridning.* Ulike finansieringsordninger mellom legemidler som gis i sykehus og legemidler som tas ved hjemmebehandling har ført til at legemiddelvalg i stor grad har vært basert på økonomiske og ikke medisinske hensyn.
- *Riktig prioritering.* Sykehuslegene har de beste forutsetningene til å foreta en riktig prioritering når det gjelder behandling av pasientene med disse legemidlene i forhold til annen behandling. Sykehuslegene vil få et forbedret grunnlag for prioritering når finansieringen overføres.
- *Manglende priskonkurransen.* Det eksisterer ingen reell priskonkurransen mellom legemidlene, selv om de er medisinsk likeverdige, på grunn av finansiering gjennom folketrygden og på grunn av bruk av ulike refusjonsordninger. Overføringen vil gi en lik finansieringsordning for legemidlene og det vil derfor kunne stimuleres til priskonkurransen.

Overføringen av finansieringsansvaret kan ha flere effekter, både de tilsiktede effektene som er nevnt av departementet som begrunnelse og utilsiktede effekter. I denne rapporten legges det opp til å belyse følgende problemstillinger:

- *Problemstilling 1: Hvordan er de nasjonale retningslinjene implementert på helseforetaksnivå og avdelingsnivå i sykehusene?* De nasjonale anbefalingene er i følge arbeidsgruppen som har utarbeidet retningslinjene (Sosial- og helsedirektoratet, IS-1478), basert på internasjonalt anerkjente prinsipper for behandling av pasienter med alvorlig inflammatorisk revmatisk sykdom. Retningslinjene ble ferdigstilt i november og oversendt RHF-ene fra Sosial- og helsedirektoratet i desember 2007. I retningslinjene stilles flere krav som skal oppfylles før TNF-hemmere skal foreskrives, blant annet når det gjelder krav til sykdomsaktivitet, krav til tidligere behandling, krav til at pasienten må være uten klare kontraindikasjoner (for eksempel infeksjoner og hjertesvikt) ved behandlingsstart og krav om regelmessige kontroller under pågående behandling. Fra tidligere undersøkelser av implementering av nasjonale retningslinjer vet vi at retningslinjene ofte oppfattes som å være for restriktive og tar for lite hensyn til lokale variasjoner (Carlsen & Nordheim 2008, Conroy & Shannon 1995). Dette er noen

av de forholdene vi belyser i kapittel 2. I tillegg kartlegger vi kjennskap og bruk av retningslinjene.

- *Problemstilling 2: Hvordan har overføringen av finansieringsansvaret påvirket priskonkurransen for de aktuelle preparatene?* I kapittel 3 analyseres effekter av økt bruk av anbudskonkurranse. Argumentet som trekker i retning av lavere priser er, som alt beskrevet, at LIS etter finansieringsreformen kan inkludere flere substituerbare preparater i anbudskonkurransen. Argumentet som trekker i retning av svake eller ingen effekter er at produsenter kan velge å stå utenfor konkurransen og tilby det aktuelle medikamentet til ordinær pris. Effekten av dette vil imidlertid svekkes dersom myndighetene pålegger legene å benytte de billigste legemidlene, på andre måter signaliserer preferanser for preparatene som er med i anbudskonkurransen eller kort og godt fordi sykehuslegene foretrekker preparatene som inngår i anbudsprosessen. Referanseprissystemet som benyttes i Norge gjør også at effektene av anbudskonkurransen kan bli relativt begrenset.
- *Problemstilling 3: Hvordan har endringen i finansieringsansvaret påvirket tildeling og bruk av TNF-hemmere?* Endringen i finansieringen innebærer at prisen sykehuset betaler for de ulike preparatene endres. Dette kommer som en følge av at hjemmepreparatene blir relativt sett dyrere og preparatene som gis i sykehus blir relativt sett billigere. Hvis sykehusene reagerer på relative priser, skal dette ha som effekt at en oftere vil foreskrive sykehusbehandling etter 1. juni 2006 enn før dette tidspunktet. Flere forhold vil imidlertid kunne moderere eller helt fjerne denne effekten, for eksempel sykehusenes kapasitet, pasientenes reiseavstander til sykehusene og pasientens alder.

I fortsettelsen av dette kapitlet gis en nærmere beskrivelse av bruken TNF-hemmere når det gjelder indikasjoner og behandling (1.2), og en nærmere beskrivelse av utviklingen i markedet for TNF-hemmere i perioden 2002-2008 (1.3).

1.2 Indikasjoner og behandling

Revmatiske sykdommer kan deles i to hovedgrupper, inflammatoriske revmatiske sykdommer og ikke-inflammatoriske tilstander. Ikke-inflammatoriske revmatiske tilstander omfatter artroser, bløtdelsrevmatisme (for eksempel fibromyalgi) og ostoporose, mens inflammatoriske revmatiske sykdommer omfatter seks undergrupper:

- Inflammatoriske artritt (revmatoid artritt og barneleddgikt)
- Spondylartropatier (Morbus Bekhterev, psoriasisartritt, tarmassosiert artritt og reaktive artritt)
- Krystallartritt
- Infeksiøse artritt
- Vaskulitter
- Bindevevssykdommer

De vanligste av disse lidelsene som behandles med de aktuelle legemidlene er (Arentz-Hansen et al., 2006):²

- *Revmatoid artritt (RA)*: RA er en kronisk revmatisk sykdom som kan gi betydelig funksjonstap gjennom systemisk, autoimmun skade på ledd og indre organer. To norske studier rapporterte prevalens på 0,5 prosent og 0,4 prosent blant voksne i henholdsvis Oslo og Tromsø. På bakgrunn av disse prevalenstallene anslås det at omlag 20-30 000 personer har RA i Norge. Tre av fire som affiseres er kvinner, men kjønnsforskjellen avtar med økende alder. Både barn og ungdom rammes, men de fleste (80 prosent av pasientene) utvikler RA i alderen 35 og 50 år.
- *Bekhterevs sykdom (MB)*: MB kjennetegnes først og fremst ved betennelser i leddene mellom bekkenet og korsryggen og i småledd i ryggen. Sykdommer er assosiert med en arvefaktor som forekommer noe oftere i Nord-Norge, og særlig i den samiske befolkningen, enn ellers i landet. Menn affiseres oftere enn kvinner (3:1) og debutalder er oftest mellom 20- og 30 år.

² Arentz-Hansen et al (2006) gir en bred oversikt over utbredelsen av disse sykdommene, samt hvordan sykdommene behandles og hvilke effekt behandlingen har. I studien gis også oversikt over originallitteraturen på feltet.

- *Psoriasisartritt (PsA)*: PsA er en leddbetennelse som oppstår hos pasienter med psoriasis og arter seg som hevelser og smerte i betente ledd, seneskjeer og senefester. I en studie basert på data fra Vestlandet ble det funnet en prevalens på 0,2 %. Det er ingen sikre kjønnsforskjeller. Sykdommen oppstår vanligvis når pasienten er mellom 35-50 år.
- *Crohns sykdom (CS)*: CS er en kronisk betennelse i mage-tarmkanalen. Den kan ramme alle deler av tarmsystemet fra leppene til endetarmsåpningen (anus), men er hyppigst lokalisert i overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen
- *Ulcerøs kolitt (UK)*: UK er en betennelsessykdom som primært rammer endetarmen (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan angripe hele tykktarmen.

TNF-hemmerne og de andre legemidlene som omfattes av analysen benyttes på et økende antall indikasjoner. Tabell 1.1 gir oversikt over legemidlene som inngår i analysen og hvilke indikasjoner av revmatiske lidelser de er godkjent for i perioden fra og med 2002. To av preparatene kom på markedet før 2002. Både Enbrel og Remicade ble godkjent for indikasjonen RA tidlig i 2000.

Tabell 1.1 Legemidler som er inkludert i analysen. Indikasjoner i ft revmatiske lidelser.

Legemiddel (virkestoff)	Godkjente indikasjoner						
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Humira (Adalimumab)	-	MB,	RA, MB	RA, MB	RA, MB	RA, MB CS, UK	RA, MB, CS, UK, PsA
Enbrel (Étanercept)	RA, PsA	RA, MB, PsA	RA, MB, PsA	RA, MB, PsA	RA, MB, PsA	RA, MB, PsA	RA, MB, PsA,
Raptiva (Efalizumab)	-	-	-	-	-	PsA	PsA
Remicade (Infliximab)	RA	RA	RA, MB, PsA, CS, UK	RA, MB, PsA, CS, UK	RA, MB, PsA, CS, UK	RA, MB, PsA, CS, UK	RA, PsA, MB, CS, UK
MabThera (Rituximab)	-	-	RA	RA	RA	RA	RA
Orencia (Abatacept)	-	-	-	-	-	RA	RA

Flere av de aktuelle legemidlene er godkjent for andre sykdommer enn de som er nevnt i tabellen. Det gjelder for eksempel Enbrel som er godkjent på indikasjonen psoriasis og MabThera som primært er et kreftlegemiddel (non-Hodgins lymfom).

Biologiske legemiddel er medikamenter utviklet fra levende organismer som binder seg til spesifikke reseptorer i immunsystemet. Cytokiner er budbringere som overfører signaler mellom ulike celler i immunforsvaret. Noen cytokiner setter fart på inflammatoriske prosessen, mens andre har en dempende effekt. Balansen mellom stimulerende og dempende cytokiner er viktig. Ved inflammatoriske leddsykdommer er balansen forskjøvet. Immunforsvaret er "skjevt aktivert" og den uhemmede inflammatoriske reaksjonen rettes mot kroppens eget vev. TNF-alfa er et cytokin som spiller en nøkkelrolle når det gjelder å stimulere betennelsen. TNF-hemmerne hindrer TNF-alfa fra å virke. Hvordan legemidlene gjør dette er forskjellig fra preparat til preparat. Det er en fordel at preparatene har ulike virkningsmekanismer. Dersom en pasient ikke responderer på et bestemt preparat, kan en med godt resultat bytte til et annet biologisk legemiddel. Biologiske legemidler gis vanligvis etter

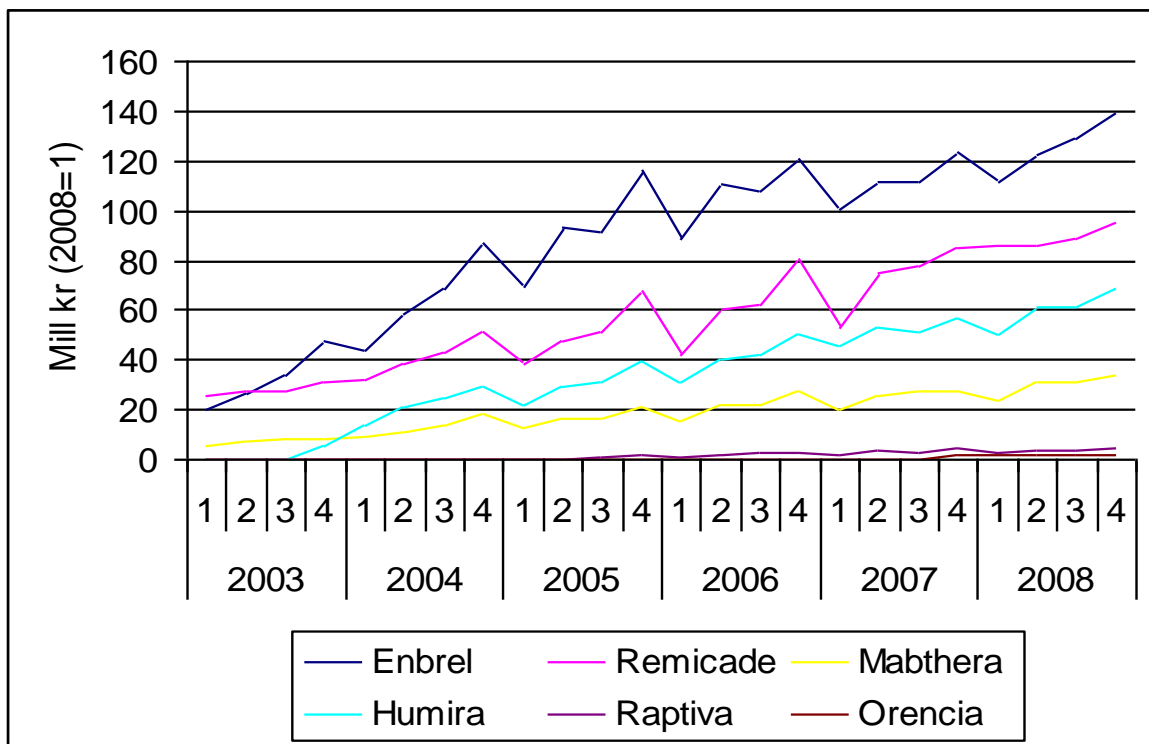
at en pasient har prøvd annen tradisjonell behandling som ikke har hjulpet godt nok (Wyeth 2008). Hos de fleste pasientene som tar disse legemidlene vil inflammasjonen avta og smertene reduseres.

En oppsummering fra Kunnskapssenteret (Morvik m fl 2007) konkluderer med at bruk av TNF-hemmere i førstebehandling av RA ikke synes å være kostnadseffektiv. Ingen relevante studier ble funnet for andrebehandling. Som tredjebehandling kan TNF-hemmere være kostnadseffektive sammenlignet med behandling med konvensjonelle sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter, såkalte DMARDs. Dette gjelder særlig i tilfeller hvor sykdommen har en varighet på tre år eller kortere, og i tilfeller med god respons. En tilsvarende oppsummering når det gjelder tarmsykdommer (Ringerike m fl 2008) konkluderer med at Remicade (Infliximab) ikke synes å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Det er manglende data for ulcerøs kolitt og for de andre TNF α -hemmerne.

Kunnskapsgrunnlaget når det gjelder effekter av TNF-hemmere er imidlertid i endring. Det er nå (september 2009) igangsatt en ny gjennomgang av effekter av bruk av TNF-hemmere i regi av Kunnskapssenteret.

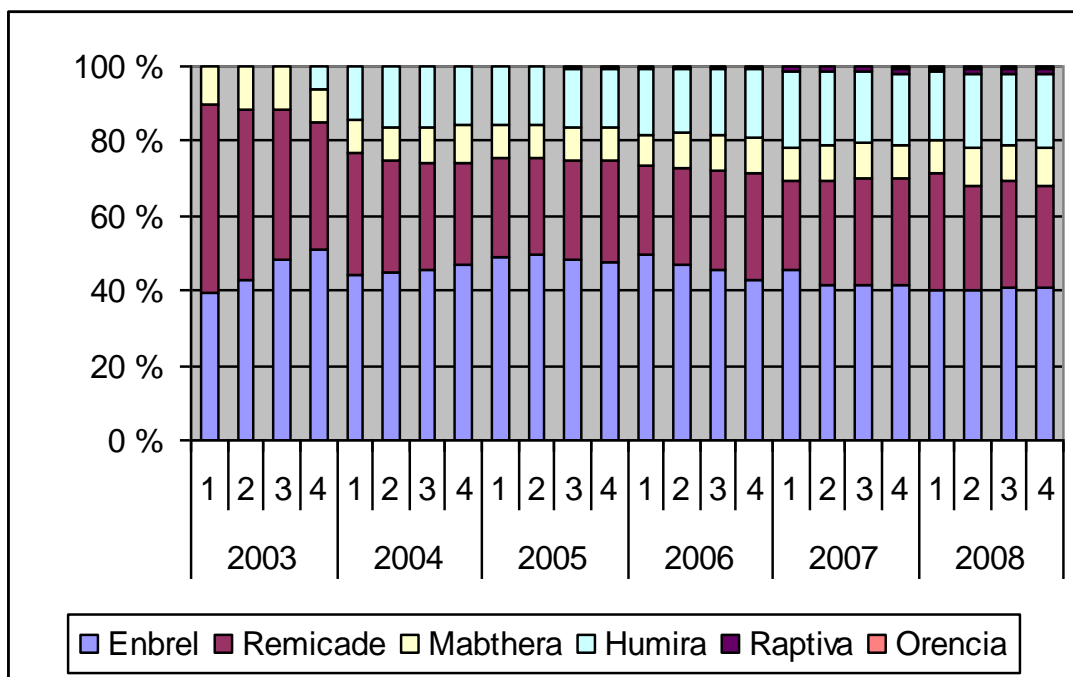
1.3 Markedandeler

Det har vært en betydelig vekst i bruken av TNF-hemmere og de andre legemidlene som inngår i analysen. For eksempel økte omsetningen av Enbrel og Remicade med henholdsvis 12,7 og 13,9 prosent fra 2006 til 2007 og videre med 12,2 og 22,4 prosent fra 2007 til 2008. Enbrel og Remicade har i flere år vært de to mest omsatte legemidler i Norge med omsetning i 2008 på henholdsvis 502 mill kroner (Enbrel) og 356 mill kroner (Remicade). Den tredje TNF-hemmeren, Humira, hadde i 2008 en omsetning på 241 mill kroner. Totalt sett utgjorde omsetningen av TNF-hemmere i 2008 1,099 milliarder kroner eller 6,5 prosent av det totale legemiddelmarkedet i Norge. Omsetningen for alle de seks legemidlene som omfattes av analysen utgjorde i 2008 1,240 milliarder kroner. Figur 1.1 viser omsetning for de 6 preparatene i analysen enkeltvis. Tallene er deflatert ved hjelp av konsumprisindeksen (2008=1).



Figur 1.1 Omsetning for preparatene som omfattes av analysen (2008-priser)

Markedsandelene basert på omsetningstallene er beskrevet i figur 1.2. Det er i figurene 1.1 og 1.2 ikke kontrollert for at preparate også benyttes ved andre sykdommer enn revmatiske lidelser. Som nevnt, benyttes for eksempel Mabthera også ved kreftsykdommer.



Figur 1.2 Markedsandeler for TNF-hemmere basert på omsetning, 2003 – 2008

Det er relativt stor stabilitet i de enkelte legemidlenes markedsandeler etter 2004, men en viss tendens til at legemidlene som gis i sykehus, særlig Remicade, tok økte markedsandeler like etter finansieringsreformen i juni 2006. Økte markedsandeler for Remicade gitt da særlig på bekostning av Enbrel. Fra andre kvartal 2008 har imidlertid markedsandelen til Remicade falt svakt.

Det kan argumenteres for at endringen har sin bakgrunn i de endringer i finansierings-systemet som skjedde i 2006 både ved at Enbrel og de andre hjemmepreparatene da ble utsatt for anbudskonkurranse noe som alt hadde vært tilfelle for Remicade i en periode, og ved at det skjer et skift fra hjemmepreparater til sykehuspreparater som følge av større nøytralitet i finansieringen. Dette analyseres nærmere i kapitlene 3 (prisendringer) og 4/5 (forbruksendringer). I kapittel 6 beregnes og diskuteres samlede økonomiske effekter av finansieringsreformen i 2006. Før disse beregningene gis en nærmere analyse av implementeringen av de nasjonale retningslinjene for bruk av TNF-hemmere (kap. 2).

2. Iverksetting av nasjonale retningslinjer³

2.1 Innholdet i retningslinjene, forskningsspørsmål og metode

”Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi” ble utarbeidet av en arbeidsgruppe i regi av Helsedirektoratet i 2006/2007 og oversendt RHF-ene i desember 2007 (Sosial- og helsedirektoratet 2007). Direktoratet anser retningslinjene som overordnede og veiledende for de aktuelle fagmiljøer. Retningslinjene er basert på kunnskapsgrunnlag for de registrerte legemidlene på det gjeldende tidspunkt og skal revideres årlig. Hver enkelt sykehusavdeling anbefales å lage egne prosedyrer for behandlingen da anbefalingene ikke er detaljerte eller uttømmende.

Retningslinjene gir følgende hovedanbefalinger:

- Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i revmatologi. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i revmatologi.
- Midlene skal brukes til behandling av pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med sykdomsmodifiserende medikamenter (DMARDs), antiflogistika eller evt intraartikulære steroidinjeksjoner. Foreskrivning skal baseres på anerkjente markører.
- Ved revmatoid artritt og psoriasisartritt skal pasienten ha forsøkt minst ett sykdomsmodifiserende legemiddel.
- Pasienten må være uten klare kontraindikasjoner i henhold til internasjonalt anerkjent litteratur ved behandlingsstart, og skal kontrolleres regelmessig under pågående behandling med tanke på forekomst av behandlingsrelaterte komplikasjoner. De

³ En nærmere beskrivelse av det metodiske opplegget og resultatene av analysen er gitt av Orderdalen (2009).

vesentligste kontraindikasjoner som det skal taes hensyn til er: infeksjoner, malignitet, svangerskap, MS og enkelte andre tidligere sykdommer.

- Alle pasienter under behandling med biologiske legemidler skal kontrolleres regelmessig av spesialist.
- Behandlingen bør avsluttes etter 3-6 måneder dersom pasienten ikke har oppnådd tilsiktet behandlingsrespons. Det kan da være aktuelt å forsøke overgang til annen type TNF- α hemmer eller andre legemidler. Terapiskiftet bør avgjøres etter ny godkjenning i fagmiljøet.

I tillegg til de nasjonale retningslinjene har Legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS) utviklet et enkelt dataverktøy som kan benyttes ved foreskrivning av legemidlene som omfattes av denne studien. Dataverktøyet viser kostnadene ved valg av ulike preparater betinget av type sykdom, pasientens vekt og reiseavstander til sykehuset.

I evalueringen er vi primært interessert i tre forhold:

- Revmatologenes kjennskap til retningslinjene og regnearket fra LIS
- Om retningslinjene er legitime og benyttes i det daglige arbeidet
- Hvorvidt de betrakter retningslinjene som relevante og faglig oppdaterte.

Kartleggingen er basert på både kvalitative og kvantitative metoder. Det er gjennomført kvalitative intervjuer med 9 personer (i to tilfeller ved gruppeintervjuer med to personer, i de resterende tilfellene ved enkeltintervjuer). Alderen på intervjuobjektene varierte fra 39 til 66 år. Tre kvinner og seks menn ble intervjuet. 8 av intervjuobjektene arbeidet ved offentlige sykehus, mens en var privatpraktiserende spesialist. Vi intervjuet i alle regioner med unntak for Helse Midt-Norge. Den kvantitative delen av undersøkelsen omfattet et spørreskjema som ble sendt ut gjennom Den norske legeforening og omfattet medlemmer som er spesialister i revmatologi. Nettutvalget bestod av 106. Etter en purring hadde 34 spesialister innen revmatologi svart, en svarprosent på 32. Det er god representativitet med hensyn til kjønn, alder og geografisk fordeling. Den lave responsraten legger likevel begrensninger på de analyser som kan gjøres og de konklusjoner som kan trekkes. Undersøkelsen må oppfattes som indikativ.

2.2 Kjennskap til retningslinjene, tilgjengelighet

Alle respondentene oppgir å ha kjennskap til de nasjonale retningslinjene og de aller fleste oppgir også riktig svar på spørsmål om hvem som har utviklet retningslinjene noe som er en indikasjon på at de er godt kjent. Om lag halvparten av respondentene (17 av 35) fikk retningslinjene tilsendt (post eller e-post), 9 fant dem på nettet, mens de fleste av de resterende ble orientert om retningslinjene enten på sykehusavdelingen eller på møter i regi av Norsk revmatologisk forening.

Et åpent spørsmål der respondentene blir bedt om å karakterisere hovedinnholdet i retningslinjene viser også stor grad av enighet om innholdet blant de 28 av 35 som har besvart spørsmålet. De fleste trekker fram indikasjonene som skal danne basis for foreskrivning, krav om sykdomsaktivitet, kontraindikasjonene og hvilke oppfølging pasienten skal ha.

Halvparten av respondentene oppgir at det er etablert lokale retningslinjer, formelle eller uformelle, i tillegg til de nasjonale retningslinjene. Dette er primært retningslinjer knyttet til dosering og oppfølging av pasientene. Enkelte nevner at det stilles strengere krav til bruk av andre medikamenter (DMARD) før overgang til TNF-hemmere enn det de nasjonale retningslinjene legger opp til.

31 av de 35 respondentene (89 prosent) oppgir å ha kjennskap til reknearket fra LIS, mens 4 av respondentene (11 prosent) ikke svarte på dette spørsmålet. 3 av disse oppgir på et senere spørsmål at de ikke kjenner til reknearket.

2.3 Bruk av retningslinjene

De fleste respondentene, både i intervjuene og i spørreundersøkelsen, er enige i at retningslinjene benyttes og har innflytelse. Alle respondentene i spørreundersøkelsen oppga at retningslinjene hadde middels eller stor praktisk betydning i deres kliniske hverdag.

Går vi nærmere inn på enkeltelementer i retningslinjene finner vi følgende hovedresultater:

- Om lag halvparten av respondentene oppgir at det kun er spesialister i revmatologi som kan foreskrive de aktuelle legemidlene. De fleste av de resterende oppgir at også assistentleger kan foreskrive preparatene, men da etter diskusjon med en eller flere overleger eller eventuelt etter beslutninger i legemøter.

- 29 av respondentene (83 prosent) oppgir at forskrivningen blir godkjent av minst to spesialister i revmatologi. 4 respondenter (11 prosent) oppgir at dette kravet ikke følges, mens en respondent har plassert seg i ”vet ikke”-gruppen.
- Alle respondentene med unntak for en i ”vet ikke”-gruppen oppgir at minst ett legemiddel benyttes før foreskrivning av TNF-hemmere

Når det gjelder regnearket fra LIS, oppgir omlag 40 prosent av respondentene at de bruker det ofte eller nokså ofte, nær 44 prosent sier de bruker dette regnearket sjelden, og 16 prosent svarer at de enten ikke bruker det eller ikke kjenner til dette regnearket. Intervjuobjektene var enige i at en av hovedårsakene til at de ikke bruker dette regnearket er fordi det er tidkrevende, samtidig som at de kan gjøre de samme utregningene i hodet uten å måtte lete fram et slikt regneark ved hver initiering. Flere påpeker at klinisk erfaring trekker i samme retning som LIS-anbefalingene og at reknearket ikke trengs. Andre respondenter nevner at de ikke bruker anbefalingene nøyaktig, men at de kjenner til hvilke faktorer som de må ta hensyn til, som vekt og reiseavstand. Det er imidlertid noen revmatologer som mener at ikke alle hensyn er tatt med i LIS-anbefalingene. Her nevnes fravær fra jobb, tappt arbeidsinnsats, transport og sykepleie.

2.4 Respondentenes vurdering

Det er bred enighet om at det er ønskelig å ha nasjonale retningslinjer, både som et verktøy som kan hjelpe revmatologene til høy klinisk kvalitet og riktig prioritering i deres kliniske hverdag og for å kunne sørge for lik behandling i hele landet. Det blir nevnt av flere av respondentene og intervjuobjektene at det i deres kliniske hverdag er knyttet usikkerhet til hvordan man skal gå frem. Da kan retningslinjene være et nyttig verktøy som kan tilby klare anbefalinger. Videre nevnes det at retningslinjene kan være med å skape ensartet praksis gjennom å fungere som et referansepunkt.

Tross dette mener det store flertallet av respondentene et det fortsatt er store ulikheter i foreskrivningspraksis mellom regionene. De fleste respondentene mener videre at antallet som mottar TNF-hemmere er stabilt eller har økt etter overføringen av finansieringsansvaret til RHF-ene, men at dette i liten grad skyldes selve finansieringsreformen eller de nasjonale retningslinjene.

Spesialistene ser altså ut til å akseptere disse retningslinjene som et rammeverk i deres kliniske hverdag. En av grunnene til dette er at spesialistmiljøet i revmatologi, herunder Norsk revmatologisk forening, har vært delaktig i utarbeidelsen av disse retningslinjene.

Når det gjelder videre utvikling av retningslinjene, er det ikke konsistens mellom respondentene. De viktigste forslagene er som følger:

- Det bør komme klarere fram at de aktuelle preparatene kan ha sterke bivirkninger
- En bør ikke trenge ny søknad/vurdering for å bytte preparat
- En bør framskynde arbeidet med å inklusjon av nye medikamenter med andre virkningsmekanismer
- Retningslinjene er for restriktive med hensyn til tildeling. Ved svært aggressive sykdomstilfeller (for eksempel aggressiv RA) må TNF-hemmere kunne skrives ut direkte uten omvei via DMARD-preparater

2.5 Oppsummering

Med de dataene vi har, konkluderer vi med at retningslinjene er godt kjent blant spesialistene i revmatologi. I følge intervjuobjektene og respondentene i spørreundersøkelsen er retningslinjene godt egnet i deres kliniske hverdag og en viktig beslutningsstøtte, særlig som følge av den økende etterspørselen etter medikamentene de omhandler. At revmatologer har vært delaktige i utarbeidelsen av retningslinjene har bidratt til at retningslinjene har høy legitimitet. Det er fortsatt ønskelig at sentrale myndigheter utarbeider denne type retningslinjer.

3. Effekter av anbudskonkurranse⁴

3.1 Endringer i reguleringsregime

Overføringen av finansieringsansvaret for TNF- α -hemmere og andre biologiske legemidler til de regionale helseforetakene ga muligheter for økt priskonkurranse og reduksjon av priser som følge av innføringen av konkurranse om anbud og forhandlinger med produsentene i regi av Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS). Problemstillingen i dette kapitlet er om økt anbudskonkurransen faktisk har hatt effekter på prisene i det aktuelle segmentet av legemiddelmarkedet.

I utgangspunktet er legemiddelmarkedet preget av stor markedsrett for enkelte av leverandørene. Dette har gjort at myndighetene har iverksatt flere tiltak for å regulere prisene. Av disse er referanseprissystemet trolig det viktigste. Referanseprissystemet innebærer at prisene fra de tre landene i Europa med lavest priser på et bestemt produkt definerer maksimal pris i Norge. Det er også iverksatt tiltak for å stimulere til økt markedsrett innad i Norge. Referansepriser og økt markedsrett er to av de forholdene som må kontrolleres for når en skal estimere effektene av anbudskonkurranse i regi av LIS. Vi starter med en kort beskrivelse av legemiddelmarkedet i Norge før vi presenterer analysen av prisutviklingen for TNF- α -hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler.

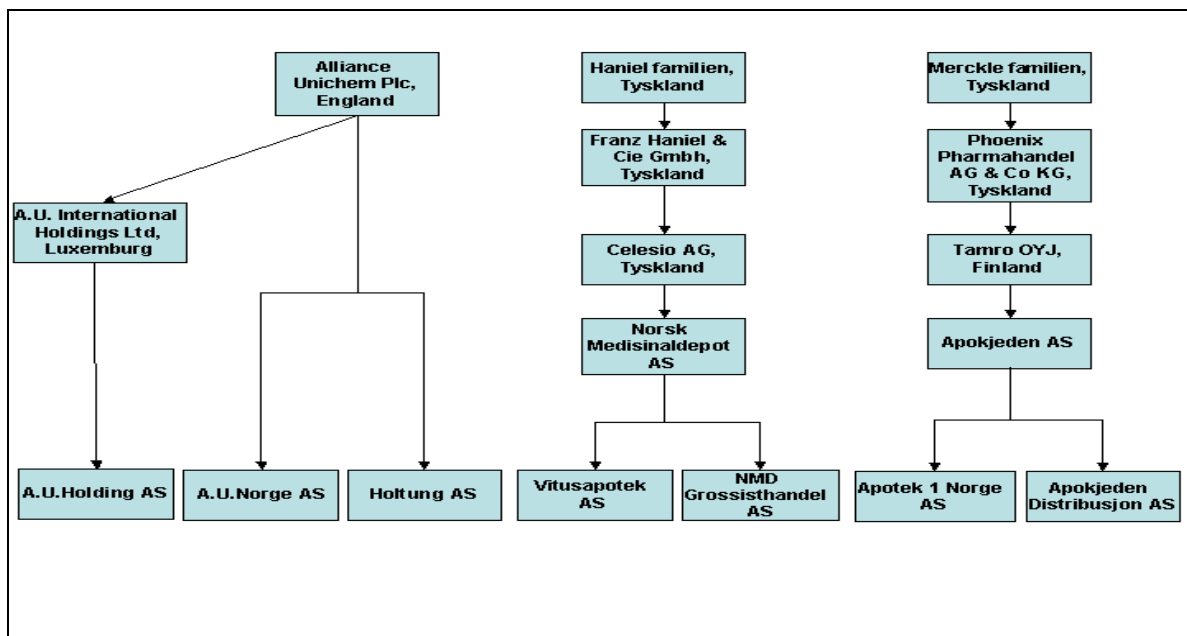
3.2 Markedet for legemidler i Norge

Legemiddelmarkedet i Norge involverer produsenter, grossister og apotek på tilbudssiden og sykehus, leger og pasienter på etterspørselssiden og er av Brekke et al (2008) beskrevet som et marked med lav priselastisitet og imperfekt konkurranse. Lav priselastisitet innebærer at etterspøreren etter legemidlene reagerer lite på prisendringer. Det er flere årsaker til det, men primært at brukerne i stor grad er forsikret mot utgifter til reseptbelagte legemidler gjennom refusjonsordninger (tredjepartsbetaling). Imperfekt konkurranse kommer som et resultat av produsentenes patentrettigheter som igjen følger som en konsekvens av at kostnadene ved å tilby legemidler i stor grad er knyttet til forskning og utvikling. For å dekke kostnadene ved

⁴ Kapitlet er basert på Bjarkum (2009)

FoU må legemiddelprisene være betydelig høyere enn marginale produksjonskostnader noe som sikres gjennom patentperioden. Patentordningen stimulerer også – direkte og indirekte – til en betydelig grad av produkt differensiering i legemiddelmarkedet. Både lav priselastisitet og imperfekt konkurranse med betydelig grad av markedsrett for legemiddelselskapene, trekker i retning av høye priser i markedet.

Et særlig interessant trekk ved det norske legemiddelmarkedet er den sterke graden av vertikal integrasjon som har skjedd på tilbudssiden etter 2001. Grossistledet representeres nå av tre ledende europeiske detaljhandelsselskaper (Celesio AG, Tamro OYJ Phoenix Pharmahandel AG&Co og Alliance Boots) som er vertikalt integrerte med de ledende apotekkjedene slik dette framstilles i figur 3.1.



Figur 3.1 Grossistledd og apotekkjeder i Norge (Kilde: SLV Pharmaprofile 2008)

Myndighetene regulerer legemiddelmarkedet på flere måter. På etterspørselssiden kan det for eksempel innføres referansepriser. Dette innebærer at preparatene blir klassifisert i ulike grupper basert på terapeutisk effekt. For hver referansegruppe bestemmes det en referansepris, som er den maksimale refusjonsprisen for alle legemidler i den aktuelle referansegruppen. En eventuell positiv differanse mellom prisen på et legemiddel og den relevante referanseprisen vil ikke være refusjonsberettiget, men bli belastet brukeren. På tilbudssiden er det mest aktuelle virkemidlet pristaksregulering som innebærer at det settes en maksimalpris basert på

internasjonal referanseprising. Dette reguleringsregimet innebærer at maksimalprisen for et legemiddel bestemmes som et veid gjennomsnitt av prisene for det samme (eller tilsvarende) legemiddel i en utvalgt gruppe av sammenligningsland. Norge innførte et slikt system rundt årtusenskiftet. En empirisk analyse av ulike reguleringsregimer av Brekke et al (2008) viser at Norge er blant de aller billigste landene i en 10-landsgruppe enten en ser på alle virkestoff, patentbeskyttede virkestoff eller virkestoff med (faktisk eller potensiell) generisk konkurranse.

Per 1.12.2008 var det 635 apotek i Norge, hvorav 33 var offentlige og eid av RHF-ene. Innkjøpsprosessene i disse apotekene (sykehusapotekene) er sentralisert og gjennomføres som koordinerte anbudsrunder i regi av Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS). Dette gjør at sykehusapotekene framstår som en del av etterspørselssiden i det norske legemiddelmarkedet. Det er effekten av disse anbudsprosessene som er fokus for denne analysen. Spørsmålet er, som alt nevnt, om anbudsprosessene har effekt på prisene etter kontroll for internasjonale referansepriser og andre markedsmessige forhold som konkurransesituasjonen og volum av det enkelte preparat.

3.3 Metode og beskrivende statistikk

Vi sammenliknet prisene, målt som pris per pakning, for de seks biologiske legemidlene Humira, Enbrel, Remicade, Orencia, Raptiva og MabThera i en periode før og etter endringen av finansieringsregime, etter kontroll for andre relevante variable. De ble gjennomført to sett av analyser. Ved den første tilnærmingen gjennomføres en før-etter-analyse av de seks legemidlene som ble omfattet av reformen i 2006. Relevante kontrollvariabler er blant annet maksimalpriser, graden av konkurranse målt ved en markedskonsentrasjonsindeks og omsatt volum for det enkelte legemiddel. Ved den andre tilnærmingen ble det etablert en kontrollgruppe bestående av biologiske legemidler utenfor LIS sin anbudskonkurranse. Kontrollgruppen ble etablert i samråd med Statens Legemiddelverk og bestod av legemidlene Arava, Avonex, Betaferon, Copaxone, Glivec, IntronA, Neupogen, Rebif, Roceron. Finansieringsansvaret for noen av legemidlene i kontrollgruppen (Avonex, Betaferon, Copaxone og Rebif) ble imidlertid fra 1.1.2008 også overført til de regionale helseforetakene. Dette kontrolleres det for i analysen. Vi benytter det samme settet av kontrollvariabler, men med unntak for markedskonsentrasjonsindeksen som det ikke har vært mulig å konstruere for kontrollgruppen.

Vi hentet data fra to kilder: Statens legemiddelverk har levert data om maksimale innkjøps- og utsalgspriser og Apotekforeningen har levert data om faktiske utsalgsprisene fra apotek, samt omsatt volum og enkelte andre karakteristika. Varenummer, gitt av Vareregister-sentralen, er benyttet som koplingsnøkkel. Dette gir oss et datasett med pakning som enhet noe som er en fordel da samme legemiddelet kan selges i forskjellige pakningsstørrelser, ha forskjellig styrke på virkestoffet eller administreres forskjellig. Det var ikke full kongruens mellom de to datafilene, i hovedsak som følge av at datasettet fra SLV manglet informasjon om enkelte varenummer med lav frekvens eller varenummer som bare ble omsatt i korte perioder. Datasettet er analysert som et ubalansert panel.

Følgende regresjonsmodeller benyttet for å estimere effekten av anbudskonkurranse i før-etter-analysen:⁵

$$FaktiskAUP = \beta_0 + \beta_1 * MaxAUP_{MAX} + \beta_2 * Volum + \beta_3 * HHI + \beta_4 * Anbud + \beta_5 * \theta_B + v_B$$

der *FaktiskAUP* er utsalgsprisen fra apotek per pakning. Følgende uavhengige variabler inngår i analysen:

- *MaxAUP* representerer maksimal utsalgspris fra apotek beregnet gjennom internasjonal referanseprising. Vi antar positiv sammenheng mellom maksimalprisen og faktisk pris, dvs at økte referansepriser leder til høyere utsalgspris og vise verca.
- *Volum* beskriver salgsvolumet i målt i antall pakninger. Vi antar en negativ sammenheng mellom volum og pris.
- *HHI* er en indeks som beskriver markedskonsentrasjonen (Herfindahl-indeks). HHI varierer mellom 0 og 1 og tar verdien 1 ved maksimal markedskonsentrasjon (monopol). Vi antar positiv sammenheng med faktisk pris.
- *Anbud* er variabelen som fanger opp effekten av innføring av anbudskonkurranse i regi av LIS. I den enkleste spesifiseringen tar *Anbud* verdien 0 dersom preparatet ikke er utsatt for anbudskonkurranse og verdien 1 dersom preparatet omfattes av anbudskonkurranse. Det skjer en økning i anbudskonkurransen over tid ved at flere preparater inkluderes i denne prosedyren.
- θ_i representerer pakningsspesifikke effekter (faste effekter). Fast effekt- analysen innebærer at vi utnytter prisvariasjoner ”innen” de enkelte pakningsstørrelser over tid.

⁵ Fotskrift for pakningsnummer og tidsperiode (kvartal) er utelatt.

I analysen med kontrollgruppe utgår HHI og vi legger inne en trendvariabel (*Trend*).⁶ Også ved denne spesifiseringen fanger vi opp at anbudskonkurransen utvides til å omfatte flere preparater over tid. I en alternativ spesifisering erstattes *Anbud* med et interaksjonsledd mellom *Anbud* og år. Dette gir oss effektene av anbudskonkurranse for de enkelte årene.

Alle kontinuerlige variabler log-transformeres noe som gir oss estimatene som elastisiteter. Tabell 3.1 gir beskrivende statistikk før log-transformasjonen.

Tabell 3.1 Beskrivende statistikk (gjennomsnitt), avhengig og uavhengige variabler (priser i 2008-kroner)

Variabel	2003	2004	2005	2006	2007	2008
FaktiskAUP	7144,71	7756,69	8081,64	8505,07	8983,37	9237,32
MaxAUP	7593,05	7940,57	8232,33	8617,80	9345,49	9602,64
Volum	2909,39	5136,87	6665,31	5597,76	5025,07	4994,46
HHI	0,40	0,33	0,34	0,32	0,30	0,29
Trend	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
Anbud	0,00	0,27	0,27	0,27	0,41	0,74
N*	77	94	110	106	123	126

* Antall pakningstyper i analysen

Både faktisk pris og maksimalpris øker i perioden noe som primært reflekterer økt gjennomsnittlig pakningsstørrelse. Økende pakningsstørrelse blir korrigert for i analysen siden vi analyserer prisendringer ”innenfor” den enkelte pakning over tid. I gjennomsnitt ligger maksimalprisen over faktisk pris i hele perioden. Det er imidlertid ikke i alle tilfeller at maksimalprisen definerer et absolutt tak på faktisk pris. Særlig i situasjoner med økninger i MaxAUP er det tendenser til at økning i faktisk pris forskutteres, for eksempel implementeres et kvartal tidligere enn tillatt.

Vi merker oss at Herfindahl-indeksen faller fra 0,40 til 0,29 i analyseperioden noe som indikerer sterkere markedskonkurranse.

⁶ En kan også argumentere for en trendvariabel i før-etter-analysen. Det er imidlertid sterk korrelasjon ($r=-0,89$) mellom HHI-variabelen og trend-variabelen slik at en her må gjøre et valg.

3.4 Resultater

”Fixed effects”-analysene er gjort i SAS ved Proc Mixed og Proc Panel. Vi presenterer to modeller for hver av de to hovedalternativene (før-etter-analyse og kontrollgruppe-analyse). De to modellene skiller seg ved modelleringen av variabelen som beskriver anbudskonkurranse (samlede effekter vs årsspesifikke effekter). Tabell 3.2 presenterer hovedresultatene.

Tabell 3.2 Effekter av anbudskonkurranse på faktisk pris (log av faktisk AUP). Estimer.

	Før-etter-analyse		Kontrollgruppeanalyse	
	Modell 1	Modell 2	Modell 1	Modell 2
Konstantledd	1,685***	1,963***	1,700***	1,717***
MaxP (log)	0,831***	0,800***	0,818***	0,816***
Volum (log)	-0,005**	-0,005***	-0,004***	-0,004***
HHI (log)	0,181***	0,180***	-	-
Trend (log)	-	-	-0,001***	-0,001***
Anbud	-0,035***	-	-0,037***	-
Anbud – 04	-	-0,028	-	-0,025
Anbud – 05	-	-0,038	-	-0,031
Anbud – 06	-	-0,035	-	-0,037*
Anbud – 07	-	-0,031**	-	-0,037***
Anbud – 08	-	-0,042***	-	-0,038***
Faste effekter	Pakning	Pakning	Pakning	Pakning
AdjR ²	0,98	0,99	0,98	0,99

*= sig.<0,10 **= sig.< 0,05 ***= sig. < 0,01

Vi ser at maksimalprisene har en sterkt regulerende effekt på utsalgsprisene. Elastisitetene her varierer mellom 0,80 og 0,83 som innebærer at endringer i internasjonale referansepriser nesten fullt ut reflekteres i utsalgsprisene i Norge. Effekten av omsatt volum er negativ som innebærer at økt volum bidrar til reduserte priser. Effektene er relativt svake. Effekten av økt markeds konkurranse (HHI) gir også effekter i forventet retning. En reduksjon i markeds-konsentrasjonen på 10 prosent reduserer prisene med knapt to prosent.

Effekten av variabelen som beskriver effektene av anbudskonkurranse er estimert til 3,5 % i før-etter-analysen og 3,7 % i analysen basert på kontrollgruppedesignet. Vi ser imidlertid at effekten øker over tid. I 2008 er effekten av økt konkurranse om lag 4 prosent. Det er også effekter av anbudskonkurranse i 2004 og 2005 da anbudskonkurransen kun omfattet Remicade og mer hadde preg av forhandlinger, men disse effektene er ikke signifikante. Vi tolker endringen i effekter av anbudskonkurranse over tid som et resultat av at flere preparater inngår i konkurransen.

3.5 Oppsummering

I kapitlet har vi analysert variasjoner i prisene per pakning for TNF-hemmere. Hovedspørsmålet har vært om bruk av anbudskonkurranse reduserer prisene etter at det er kontrollert for andre forhold. Konklusjonen er at bruk av anbud med etterfølgende forhandlinger har redusert prisene med opptil 4,2 prosent. Det er verdt å merke seg at dette er en effekt som kommer i tillegg til effektene av internasjonal referanseprising, økt markeds konkurranse og volumeffekter.

4. Endringer i forbruksmønster⁷

4.1 Innledning

Endringen i finansieringsansvaret innebærer i tillegg til større muligheter for bruk av anbudskonkurranse, også en endring i relative priser for sykehusene for de aktuelle legemidlene. Mens kostnadene for hjemmepreparater før endringen i finansieringsregime fullt ut ble dekket av Folketrygden og kostnadene for sykehuspreparatene delvis ble belastet sykehusenes budsjetter (20%) og delvis ble refundert som en sideutbetaling til ISF-systemet (80%), ble kostnadene for begge typer preparater etter endringen i finansieringsregime fullt ut belastet sykehusenes budsjetter. Endringen innebærer to forhold:

- I relative priser får hjemmepreparatene en noe høyere prisøkning enn sykehuspreparatene for sykehusene. Dette følger av at sykehusene tidligere ikke hadde kostnader forbundet med bruken av disse preparatene (de hadde og har imidlertid kostnader ved konsultasjonene der preparatene foreskrives), mens kostnadene etter 1. juni 2006 fullt ut belastes for kostnadene. For sykehuspreparatene er den relative prisøkningen lavere som følge av at de hadde visse kostnader ved preparate også før endringene i finansieringssystemet.
- Det blir nøytralitet i finansieringen av de to typene av preparater som følge av at sykehusene nå belastes for de fulle kostnadene ved begge typer av preparater.

Disse to forholdene skal trekke i retning av en vridning i bruken av TNF-hemmere fra hjemmepreparater til sykehuspreparater hvis sykehusene reagerer på relative prisforskjeller. Argumentet for at de skal reagere på prisendringer er at de ved å velge det rimeligste preparatet vil kunne behandle flere pasienter enn dersom de velger et dyrere innenfor en gitt ramme. Flere forhold enn kostnadene for sykehuset vil imidlertid påvirke beslutningen, for eksempel pasientens egne preferanser, karakteristika ved pasienten slik som vekt og respons

⁷ Kapitlet er basert på Hobbel (2009). Datamaterialet er oppdatert.

på andre preparater og sykehusets kapasitet. Vi må også anta at det er en viss treghet i tilpasningen ved at pasienter som er satt på et bestemt preparat som har god respons som hovedregel vil fortsette med dette preparatet. Vridningen mot bruk av billigere preparater vil da i første rekke gjelde nye pasienter.

I fortsettelse gir vi, i 4.2, en beskrivelse av datamaterialet som benyttes i analysen. Vi benytter i utgangspunktet to datasett, et fra Norsk pasientregister (NPR) og et fra Reseptregisteret, som settes sammen til et kombinert tverrsnitt-tidsserie-datasett med pasienter som enhet. I 4.3 presenteres oppsettet for analysen og vi diskuterer noen metodiske utfordringer, primært endring i koding som følge av endringer i finansieringssystemet. Resultatene følger i 4.4 og en kort oppsummering i 4.5. Enhetene i analysene i dette kapitlet er pasienter. I kapittel 5 gis en tilsvarende analyse som presenteres her, men da basert på ulike typer preparater operasjonalisert ved DDD (definerte døgndoser).

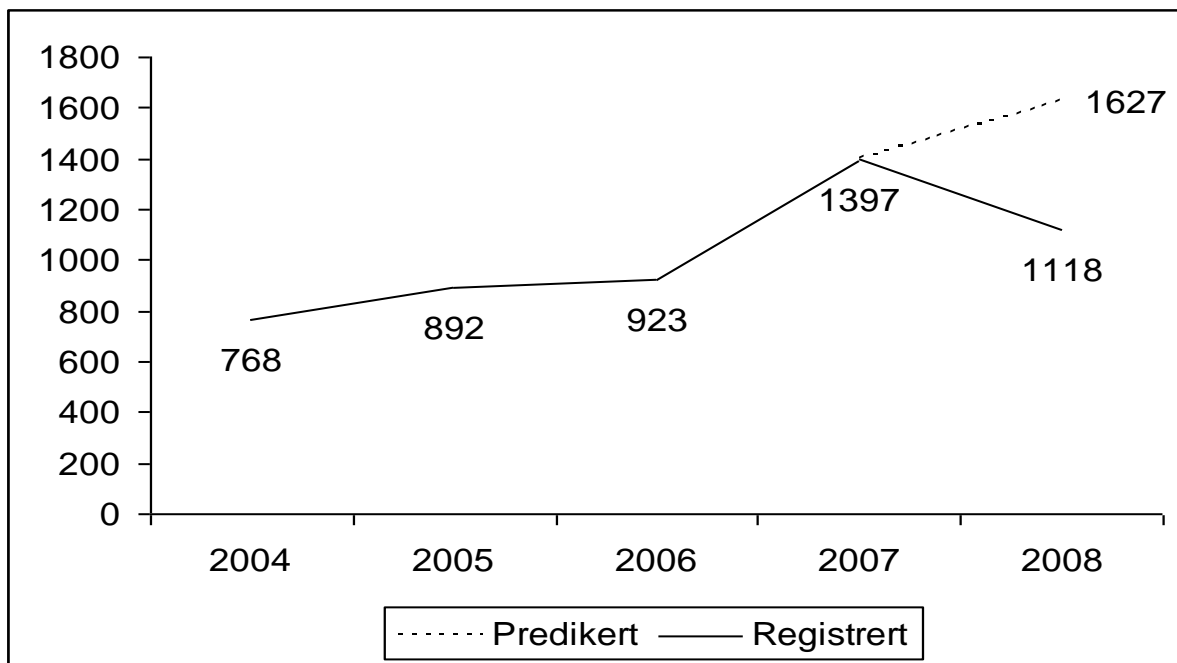
4.2 Beskrivelse av datamaterialet

Data fra NPR gir informasjon om antall innleggelser, dagopphold og polikliniske konsultasjoner der det gis infusjon av Remicade for aktuelle sykdomsgrupper. Ordningen ble systematisk tatt i bruk i 2004 da det som tidligere nevnt ble etablert en sideutbetaling til ISF-ordningen for pasientene som ble behandlet med Remicade.⁸

Poliklinisk behandling/dagbehandling ble identifisert ved: 1) Hoveddiagnose = infusjonskode (Z51.2) og 2) Bidiagnose = sykdomsdiagnose (M05.8 / M06.0 = RA; M08.0 = Juvenil RA; M45 = Bekhterevs og M07.3/L40.5 = Psoriasisartritt). Innlagte pasienter ble identifisert ved motsatt kodingsrekkefølge: Hoveddiagnose = sykdomsdiagnose og Bidiagnose = infusjonskode. Oppholdene ble etter uttrekk aggregert til pasientnivå og tillagt opplysninger om pasientens kjønn, alder og bostedskommune. Figur 4.1 viser antall pasienter som er registrert behandlet med Remicade ved norske sykehus i perioden 2004-2008.

⁸ Vi får på denne måten ikke registrert brukere av Mabthera og Orencia. Dette håndteres i kapittel 5.

Figur 4.1 Antall pasienter behandlet med Remicade ved norske sykehus, 2004-2008



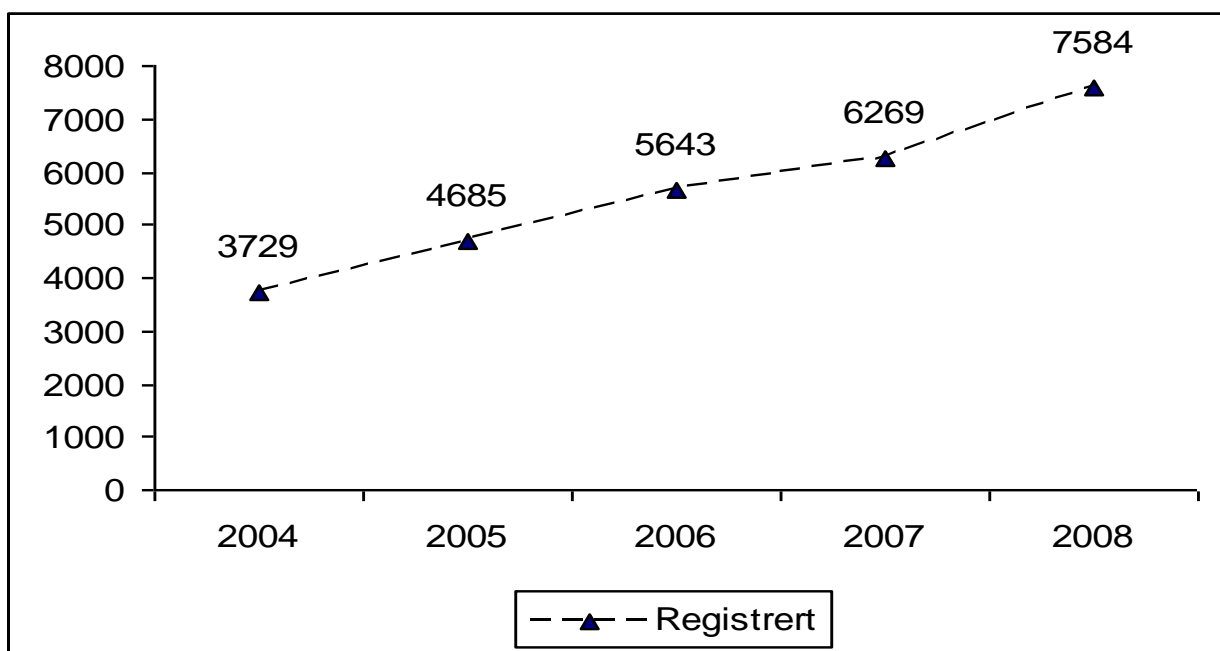
Registrerte pasienter behandlet med Remicade økte fra 768 i 2004 til 923 i 2006, en økning på 20%. Økningen fra 2005 til 2006 var imidlertid svak, bare 3%. Deretter skjer det en kraftig økning fra 2006 til 2007, en økning på 51%. Fra 2007 ble det registrert en betydelig reduksjon i pasienter registrert behandlet med Remicade i NPR for flere av sykehusene med store revmatologiske avdelinger. Dette påvirker totaltallet. Antall pasienter som er registrert behandlet med Remicade ved Diakonhjemmet ble for eksempel redusert fra 119 i 2007 til 18 i 2008. Stikkprøver via telefon til sykehusene med betydelig reduksjon i antall registrerte pasienter viser at reduksjonen skyldes endret kodingspraksis. Vi har derfor på basis av registreringene ved 9 sykehus med revmatologiske avdelinger med uendret registreringspraksis også predikert antall pasienter for 2008. De predikerte tallene indikerer at veksten i pasienter som ble behandlet med Remicade fra 2007 til 2008 var 16 prosent. For perioden 2004-2007 var veksten samlet på 82 prosent.

Det er gjort sammenlikninger mellom NPR-data og to andre datasett for å sjekke konsistensen i NPR-registreringen. Et datasett samlet inn av tidligere leder i Norsk revmatologisk forening, Bjørn-Yngvar Norvåg, i 2004 har ca 200 flere registrerte pasienter enn NPR for tilsvarende diagnoser, dvs 961 pasienter. Det er særlig store avvik for sykehusene Betanien, Martina Hansen og Rikshospitalet som alle rapporterer færre enheter i NPR enn i Nordvågs undersøkelse. Det andre datasettet utgjøres av Diakonhjemmets DMARD-database. DMARD-databasen omfatter data fra fem sykehus, Diakonhjemmet, St

Olav, Drammen, Revmatismesykehuset Lillehammer og UNN, Tromsø. Det er bra samsvar mellom summen av brukere av Remicade mellom NPR og DMARD-databasen, men noe avvik på sykehusnivå. Konklusjonen er at det er varierende registreringspraksis mellom ulike databaser. I den grad det er variasjon i kodingspraksis i NPR over tid vil det kunne håndteres i den statistiske analysen. Sammenlikningen mellom ulike databaser gir imidlertid grunn til å mane til forsiktighet når det gjelder konklusjonene som trekkes fra denne analysen. Vi har indikasjoner på at registrerte pasienter som mottar Remicade er noe lavere enn det faktiske antallet. Dette trenger imidlertid ikke forstyrre analysen av endringene om skjer i særlig grad.

Data fra Reseptregisteret gir opplysninger om hvilke preparater som utleveres ved apotekene, hvor ofte utlevering skjer, m.v. Vi har hentet ut data om preparatene Enbrel, Raptiva og Humira. Også her har vi etter uttrekk aggregert til pasientnivå og lagt til opplysninger om pasientens kjønn, alder og bostedskommune. Figur 4.2 viser antall pasienter som er registrert behandlet med Enbrel, Raptiva og Humira i perioden 2004-2008.

Figur 4.2 Antall pasienter behandlet med Enbrel, Raptiva og Humira, 2004-2008

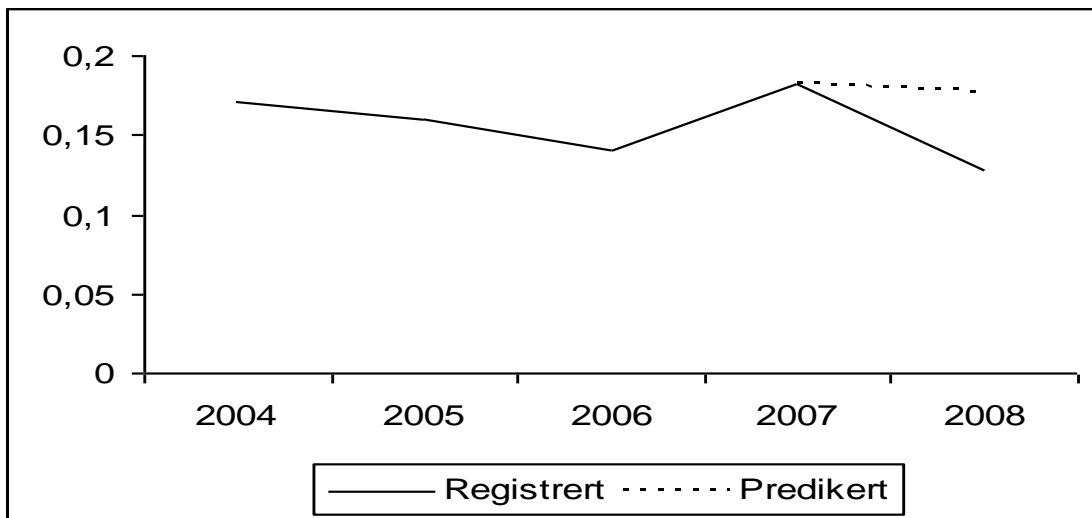


Det er samlet sett en vekst på 68 prosent i perioden 2004-2007 og på 103 prosent i perioden 2004-2008. Veksten er vel 20 prosent i alle årene unntatt fra 2006-2007 da veksten er 11 prosent. Sammenliknet med Nordvågs undersøkelse fra 2004 viser data fra Reseptregisteret flere pasienter for alle de tre preparatene det er hentet inn data om. Det kan være flere årsaker til dette. En årsak kan være at preparatene er skrevet ut av andre leger enn de som omfattes av

Nordvågs kartlegging, dvs leger ved sykehus som ikke har revmatologiske avdelinger og av allmennpraktikere.

De to datasettene er slått sammen. Totalt antall brukere av TNF-hemmere blir da i 2006 6566, i 2007 7666 og i 2008 9211 (predikert). Figur 4.3 viser pasienter som mottar sykehusbehandling (Remicade) som andel av alle pasienter som mottar behandling med TNF-hemmere og de andre biologiske legemidlene i analysen basert på registrerte og predikerte verdier slik dette er definert over.

Figur 4.3 Andel pasienter som mottar sykehusbehandling, 2004-2008

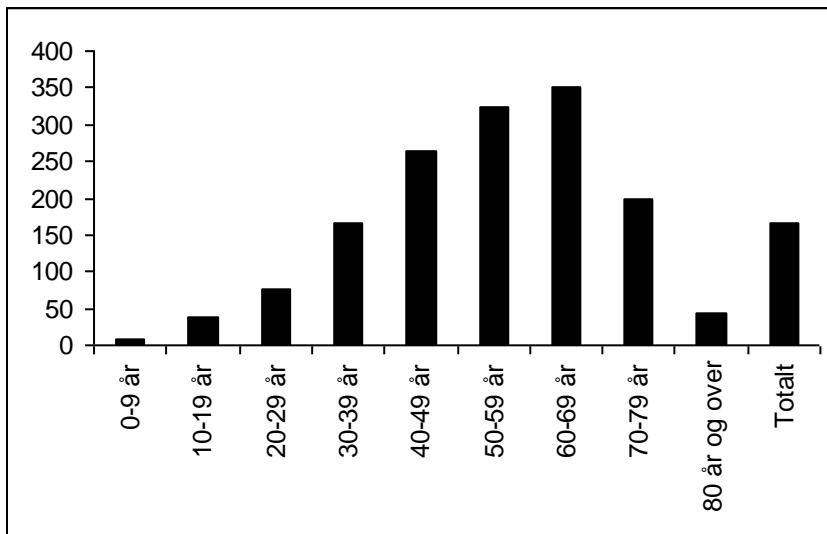


Det er en fallende trend i perioden 2004-2006 noe som reflekterer at økningen i antall pasienter som behandles med TNF-hemmere hjemme øker sterkere enn antall pasienter som behandles med TNF-hemmere (Remicade) i sykehus. Fra 2006 til 2007 øker andel som mottar sykehusbehandling fra 0,14 til 0,18. Den faller så til 0,13 i 2008. Tar vi hensyn til endringer i kodingspraksis, jf. diskusjonen over, er andelen som mottar sykehusbehandling tilnærmet konstant fra 2007-2008.⁹

Figur 4.4 viser antall brukere per 100 000 i 10-årsaldergrupper i 2007.

⁹ Inklusjon av data om brukere av MabThera og Orenica ville ikke endret hovedkonklusjonene når det gjelder trendene, men ville ha påvirket nivået på antall pasienter som fikk sykehusbehandlingen noe. Særlig MabThera benyttes i økende grad. I Nor-DMARD-databasen som omfatter data fra 5 sykehus var det i 2007 registrert 51 brukere av MabThera. Dette utgjorde vel 4,5 % av det totale antall brukere (1127) som var registrert ved disse sykehusene.

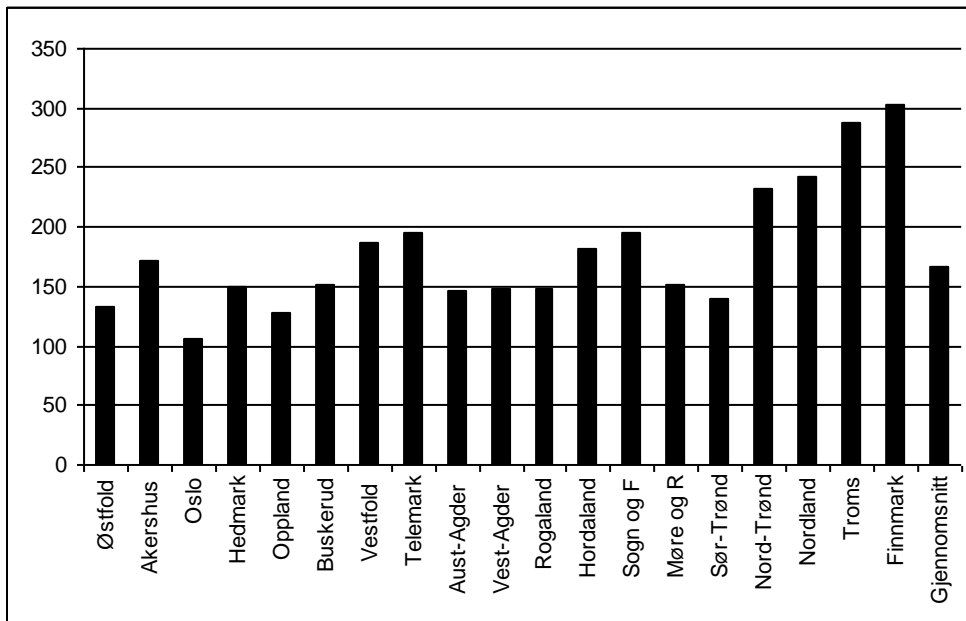
Figur 4.4 Brukere per 100000 innbyggere etter 10-års aldersgrupper, 2007



Antall brukere per 100 000 innbyggere er som vi ser klart høyest i de midlere aldersgruppene. I aldersgruppen 50-59 år er det vel 323 brukere per 100 000 innbyggere og i aldersgruppen 60-69 år er det omlag 350 brukere per 100 000 innbyggere. Totalt er det i 2007 166 brukere per 100 000 innbyggere.

Figur 4.5 viser fordelingen etter fylke i 2007.

Figur 4.5 Brukere per 100000 innbyggere etter fylke, 2007

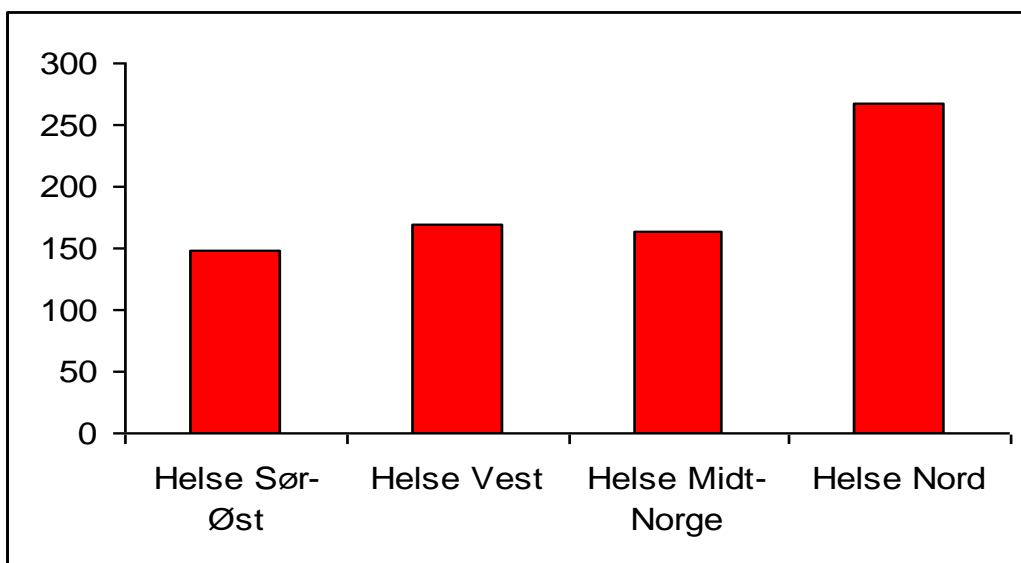


Det er betydelige forskjeller mellom fylkene. Særlig fylkene i Nord-Norge har et høyere antall pasienter som mottar TNF-hemmere enn de andre fylkene. Både Troms og Finnmark har nesten dobbelt så mange pasienter per 100 000 innbyggere som landsgjennomsnittet. For Finnmark kan det imidlertid være at det skjer dobbelttelling av sykehuspasienter fordi pasientene fra dette fylket delvis får behandling ved UNN og delvis ved sykehusene i Finnmark. Siden vi med NPR-data foreløpig ikke kan følge pasienter mellom sykehus kan dette lede til at en pasient registreres to ganger. Dette problemet gjelder imidlertid ikke pasientene i Troms eller de andre fylkene.

Et enkelt spredningsmål (variasjonskoeffisienten – CV) indikerer økning i ulikheten mellom fylkene i perioden 2004-2006 (2004 CV=25, 2005 CV=28, 2006 CV=29). Variasjonskoeffisienten faller fra 29 i 2006 til 26 i 2007, men øker igjen til 28 i 2008. Økningen i ulikhet før endringen i finansieringssystemet kan derfor være brutt, men det er ingen klar tendens til avtakende ulikhet mellom fylkene.

Figur 4.6 viser pasienter som mottar TNF-hemmere etter helseregion i 2007.

Figur 4.6 Brukere per 100000 innbyggere etter helseregion, 2007



Figuren viser at det er omlag 70 prosent flere mottakere av TNF-hemmere per 100 000 innbyggere i den nordligste helseregionen enn i de øvrige tre regionene. Som vi diskuterte i kapittel 1, skal prevalensen av revmatiske sykdommer være om lag den samme i ulike landsdeler med unntak for Bekhterevs der prevalensen i Nord-Norge er noe høyere enn for resten av landet. Økt prevalens av Bekhterevs vil imidlertid ikke alene forklare at variasjonene vi finner i figur 4.6. Andre mulige forklaringer vil være at pasienter med

revmatisme i Nord-Norge rammes hardere enn pasienter i sør og/eller at TNF-hemmere gis på svakere indikasjoner i Nord-Norge enn ellers i landet for eksempel som følge av klimatiske forhold. Kvalitative intervjuer har imidlertid ikke gitt noen avklaring på årsaker til de store forskjellene.

4.3 Statistisk spesifisering

Som vi argumenterte for innledningsvis, trekker endring i finansieringsregime i retning av en vridning i bruken av TNF-hemmere fra hjemmepreparater til sykehuspreparater gitt at sykehusene reagerer på relative prisdifferanser. Argumentet for at de skal reagere på prisendringer er at de ved å velge det rimeligste preparatet vil kunne behandle flere pasienter for en gitt sum enn dersom de velger et dyrere. Flere forhold enn kostnadene for sykehuset vil imidlertid kunne påvirke beslutningen. For det første kan det tenkes at informasjon om relative priser i liten grad oppfattes av klinikere. For det andre kan klinikere legge lite vekt på denne type informasjon i sine beslutninger. For det tredje kan karakteristika ved den enkelte pasient som for eksempel vekt og reiseavstand til sykehuset være det som bestemmer utfallet av beslutningen om type preparat. For det fjerde kan pasientens egne preferanser om hjemme- vs. sykehusbehandling legge føringer for klinikerens beslutninger og for det femte kan sykehusets kapasitet legge begrensninger på mulighetene for økt bruk av TNF-hemmere i sykehus. For det femte vil det være tregheter i tilpasningen som følge av at pasienter er etablerte brukere av bestemte preparater. I den etterfølgende analysen kontrolleres det for noen av disse forholdene.

Ved at NPR-data beskriver pasienter som behandles i sykehus (kun Remicade) og data fra Reseptregisteret beskriver pasienter som mottar preparater som benyttes ved hjemmebehandling (Enbrel, Humira og Raptiva) kan det etableres en variabel, SHUS, som beskriver om pasienten mottar hjemmebehandling eller sykehusbehandling. SHUS tar verdien 0 dersom pasienten mottar hjemmebehandling og verdien 1 dersom pasienten mottar sykehusbehandling. Vi benytter følgende basismodell i analysen (fotskrift for pasient og tid er utelatt):

$\text{Prob}(\text{SHUS}) =$

$$b_0 + b_1 * \text{Kjønn} + b_2 * \text{Alder} + b_3 * \text{Alder}^2 + b_4 * \text{Avstand} + b_5 * \text{Trend} + b_6 * \text{Reform} + e$$

Der $\text{Prob}(\text{SHUS})$ beskriver sannsynligheten for sykehusbehandling for pasient p på tidspunkt t og følgende uavhengige variabler inngår:

- *Kjønn* er en dummyvariabel som tar verdien 0 for menn og 1 for kvinner. Vi har ingen bestemte forventninger om effekter av kjønn på sannsynligheten for å få sykehusbehandling.
- *Alder* og *Alder²* beskriver pasientens alder. *Alder²* er et andregradsledd som er inkludert for å fange opp eventuelle kurvelineære sammenhenger, for eksempel økende sannsynlighet for sykehusbehandling ved høyere alder. En kan argumentere for ulike sammenhenger mellom aldersvariablene og sannsynligheten for sykehusbehandling. En kan for eksempel tenke seg at sannsynligheten for sykehusbehandling er lavest i den yrkesaktive delen befolkningen (25-50 år) som følge av at disse har kostnader forbundet med fravær fra jobben ved sykehusbehandling.
- *Avstand* er en variabel som beskriver avstand i 100 kilometer fra senteret i kommunen der pasienten er bosatt til sykehuset med revmatologiske avdeling der pasienten behandles. Vi antar at sannsynligheten for sykehusbehandling avtar med økende reiseavstand til sykehuset.
- *Trend* er en trendvariabel som starter på 0 i 2004 og øker med en enhet per år.
- *Reform* er en dummyvariabel som tar verdien 0 i perioden 2004-2006 og verdien 1 i perioden 2007-2008 og skal fange opp effekten av omleggingen i finansieringssystemet. Vi antar en positiv effekt som følge av endringen i relative priser som er beskrevet over.

Analysen gjennomføres som "fixed effect"- analyse med dummyvariabler for fylke som "fixed effects". I praksis innebærer dette at vi utnytter variasjonene mellom pasientene innenfor det enkelte fylke når vi estimerer modellen. Estimatenes for dummyvariablene som beskriver fylke vil da fange opp forhold ved tilbudet av helsetjenester, men kan også fange opp utelatte behovsvariable.

I tillegg til grunnmodellen er det gjort analyser basert på følgende alternative tilnærminger:

- Som alternativ til *Alder* og *Alder²* er det i flere kjøringar benyttet tre dummyvariabler, *Ungdom* som tar verdien 1 dersom pasienten er i aldersgruppen 0-25 år og verdien 0 ellers, *Voksen* som tar verdien 1 dersom pasienten er i aldersgruppen 26-60 år og 0

ellers, og *Eldre* dersom pasienten er i aldersgruppen over 60 år og 0 ellers. I analysene er *Voksen* referansekategori.

- Som tillegg til ”fixed effects”-variablene er tilbudssiden i enkelte spesifiseringer modellert ved antall årsverk av leger som er spesialister innenfor revmatologi i det enkelte fylke.

Problemene med endringer i kodingspraksis i 2008 håndteres på to alternative måter:

- Ved den ene alternativet ekskluderes data fra 2008
- Ved det andre alternativet inkluderes en dummyvariabel, *Koding*, for pasienter som sokner til sykehus som åpenbart har endret kodingspraksis i 2008. Dummyvariabelen tar verdien 1 for følgende ti opptaksområder i 2008: Revmatismesykehuset på Lillehammer, Sykehuset Østfold (Sarpsborg), Nordlandssykehuset (Bodø), Sykehuset Innlandet (Hamar), Stavanger Universitetssykehus, Helse Finnmark (Kirkenes), Helse Sunnmøre (Ålesund), Sykehuset Sørlandet (Kristiansand), Helse Bergen (Haukeland), Martina Hanssens hospital og Diakonhjemmet.

I innledende analyser inkluderte vi også variabler som beskrev kommunale etterspørselsforhold som kommunens alderssammensetning, andel uføre og dødelighetsrater. Ingen av disse variablene gav stabile effekter og diskuteres ikke i det videre. Tabell 4.1 gir beskrivende statistikk for de uavhengige variablene i analysen.

Tabell 4.1 Beskrivende statistikk (gjennomsnitt), uavhengige variabler

Variabel	2004	2005	2006	2007	2008
Kjønn	0,61	0,59	0,57	0,55	0,55
Alder	50,26	50,58	50,29	50,03	49,44
Alder ²	2761,40	2782,24	2753,08	2727,38	2680,11
Ungdom	0,09	0,08	0,08	0,09	0,10
Voksen	0,61	0,62	0,62	0,62	0,62
Eldre	0,29	0,29	0,29	0,29	0,28
Avstand	0,72	0,73	0,74	0,74	0,73
Koding	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61
Trend	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00
Reform	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00
N**	4616	5606	6726	7765	8702*

* Registrerte tall. Se diskusjon av alternative måter å håndtere endringer i kodingspraksis på.

** N beskriver antall registrerte brukere av TNF-hemmere med gyldige verdier på samtlige variabler.

Kvinner er svakt overrepresentert blant pasientene som får TNF-hemmere ved inngangen til perioden (61 prosent). Andelen kvinner i universet av pasienter som får TNF-hemmere faller med om lag 6 prosent i analyseperioden. Gjennomsnittsalderen er stabil rundt 50 år. 9 prosent av pasientene som benytter TNF-hemmere er 29 år eller yngre, 62 prosent er i aldersgruppen 30-59 år og de resterende 29 prosent er 60 år eller over.

4.4 Resultater

Analysene er gjort i SAS ved hjelp av logistisk regresjon (Proc Logistic). Vi presenterer tre analyser for hver av de alternative modellene for å håndtere kodingsproblemene, en modell som kun benytter *Trend* og *Reform* som uavhengige variabler, en modell som i tillegg inkluderer *Kjønn*, *Alder*, *Alder*Alder* og *Avstand* (basismodellen eller vår mest foretrukne modell) og en modell er vi bytter ut *Alder* og *Alder*Alder* med dummyvariabler for aldersgruppene. Tabell 4.2 presenterer hovedresultatene.

Tabell 4.2 Analyse av variabler som påvirkere sannsynligheten for behandling med TNF-hemmere i sykehus (Odds ratio punkttestimater)

Uavhengige variabler	2004-2008, Dummy for endring i kodingspraksis			2004-2007		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
Kjønn	-	0,657***	0,641***	-	0,598***	0,589***
Alder	-	1,028***	-	-	1,032***	-
Alder2	-	1,000***	-	-	1,000***	-
Ungdom	-	-	0,919***	-	-	0,956***
Eldre	-	-	0,827***	-	-	0,773***
Avstand	-	0,840***	0,840***	-	0,844***	0,841***
Trend	0,897***	0,887***	0,887***	0,897***	0,873***	0,874***
Koding	0,498***	0,501***	0,500***	-	-	-
Reform	1,339***	1,358***	1,359***	1,338***	1,361***	1,362***
Fixed effects	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

*** = sig < 0,0001

Analysens hovedresultat er at reformen har økt sannsynligheten for å få TNF-hemmere i sykehus med 35,8 prosent (95 prosent konfidensintervall: 18,7 – 51,0) når vi legger data fra perioden 2004-2008 til grunn og om lag det samme (36,1 prosent) om vi legger data fra 2004-2007 til grunn, og etter kontroll for andre variabler. Dette betyr at andelen som får sykehusbehandling øker med 5,7 prosent (95 prosent konfidensintervall: 3,0 - 8,2) - fra om lag 16 prosent – og etter kontroll for andre forhold.

Sannsynligheten for å bli behandlet i sykehus er høyere i den voksne befolkning enn blant de yngre og eldre og den er lavere for kvinner enn for menn. Effekten av alder er med andre ord motsatt av det vi forventet. Avstanden fra pasientens hjemmekommune til sykehuset reduserer som forventet sannsynligheten for å få sykehusbehandling. Vi har i enkelte kjøringar også inkludert en variabel som beskriver antall spesialister innen revmatologi per 10000 innbyggere. Variabelen gir resultater som klart må tolkes som at kapasiteten av revmatologer påvirker sannsynligheten for å få behandling i sykehus. Inklusjon av variabelen som beskriver kapasitet målt ved antall spesialister per 10 000 innbyggere endrer imidlertid ikke estimatene av reformvariabelen.

I en siste spesifisering er reformvariabelen splittet i en variabel som beskriver reformeffekt i 2007 og en variabel som beskriver reformeffekt i 2008. Denne spesifiseringen

gir bedre tilpasning enn variabelen som er rapportert i tabellen over. Resultatet indikerer at reformen har økt sannsynligheten for å få TNF-hemmere i sykehus med 37,0 prosent (95 prosent konfidensintervall: 21,2 – 55,0) i 2008 og 50 prosent (25,0 – 80,7) i 2008. Det tilsvarer en økning i andelen som får sykehusbehandling med 5,9 prosent i 2007 og 8 prosent i 2008 - fra om lag 16 prosent – og etter kontroll for andre forhold.

4.5 Oppsummering

Vi har analysert effektene av endringen i finansieringsansvaret for TNF-hemmere og andre biologiske legemidler på valget mellom hjemmepreparater og sykehuspreparater etter kontroll for andre forhold. Hovedkonklusjonen er sykehusene har respondert på endringer i finansieringsansvaret ved å vri bruken av TNF-hemmere over mot preparater som gis i sykehus. Vi finner at andelen som får sykehusbehandling øker med 5,9 prosent i 2007 og 8 prosent i 2008 - fra om lag 16 prosent. Effekten er betydelig. To forbehold må tas her. For det første er det usikkerheter til knyttet til det totale antall pasienter som mottar TNF-hemmere i sykehus. Det er særlig stor usikkerhet knyet til tallene fra 2008 som diskutert over. For det andre omfatter analysen kun ett sykehuspreparat, Remicade. Innvendingene som kan reises mot analysen på bakgrunn av disse forholdene, vil imidlertid kunne tilbakevises ved analysen som følger i kapittel 5.

5. Effekter på omsatt volum

5.1 Innledning

I dette kapitlet analyserer vi den samme problemstillingen som i kapittel 4, men med utgangspunkt i definerte døgndoser (DDD) for de ulike preparatene. Utgangspunktet er tilsvarende som i kapitlet foran; endringer i finansieringsregimet vil trekke i retning av en vridning i bruken av TNF-hemmere og andre biologiske legemidler fra hjemmepreparater til sykehuspreparater hvis sykehusene reagerer på relative prisforskjeller. Datagrunnlaget er stilt til rådighet av Apotekforeningen.

Det foreligger alt en studie som analyserer effekten av endringer i finansieringsregime basert på DDD. Dalen m. fl (2009) analyserer effekten av endringer i finansieringssystemet for TNF-hemmere, dvs. Remicade, Enbrel og Humira, og finner en økning i markedsandelene til Remicade på ca 8 % som følge av endringen i finansieringsregime. Studien i dette kapitlet har klare likhetstrekk med analysen til Dalen m.fl., men har også noen ulikheter. For det første omfatter denne studien i tillegg til TNF-hemmere også tre andre biologiske inflammatoriske modifierende legemidler; Raptiva, Orenica og MabThera. For det andre, datasettene skiller seg fra hverandre i tid og rom. Dalen m.fl. benytter en tidsserie med måned som enhet, mens vi benytter et panel med kvartal som tidsenhet og fylker som grupperenheter. Dette datasettet gir muligheter for å kontrollere effektene av finansieringsreformen for sykehusspesifikke forhold, for eksempel kapasitet. For det tredje benytter vi et panel som strekker seg noe lengre i tid etter finansieringsreformen. Mens Dalen m.fl. sin analyse ble avsluttet mars 2008 benytter vi data fra hele 2008.

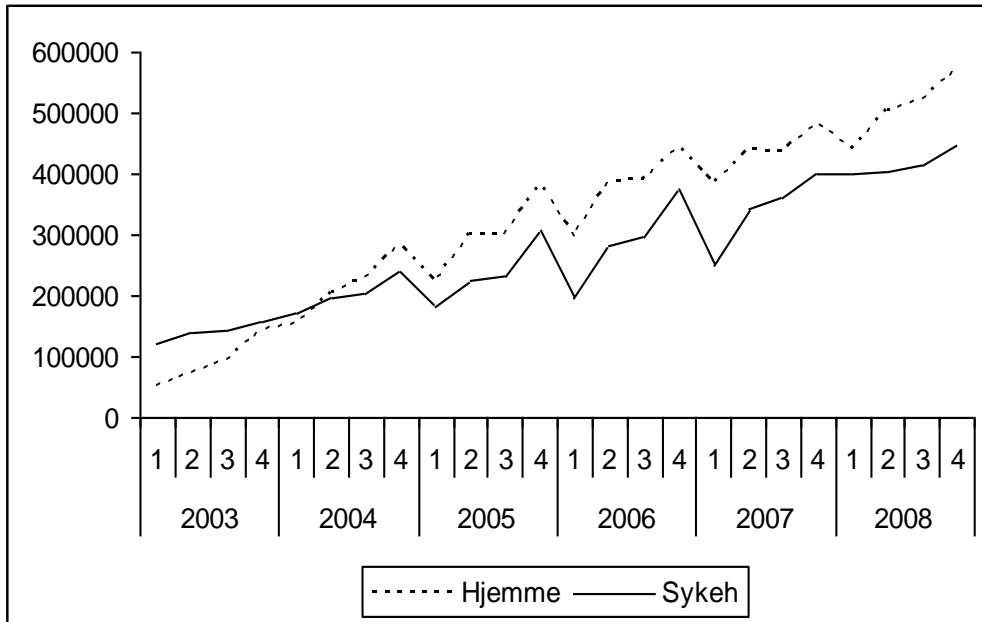
I fortsettelse gir vi først (5.2) en beskrivelse av datamaterialet som benyttes i analysen, deretter (5.3) presenteres oppsettet for analysen og til sist (5.4) presenteres resultatene.

5.2 Beskrivelse av datamaterialet

Datasettet består av kvartalsvise volumtall for de seks preparatene Enbrel, Humira, og Raptiva (hjemmebehandling) og Remicade, Mabthera og Orenica (sykehuspreparater) for perioden fra og med første kvartal 2003 til og med siste kvartal 2008. Dette datamaterialet er presentert i

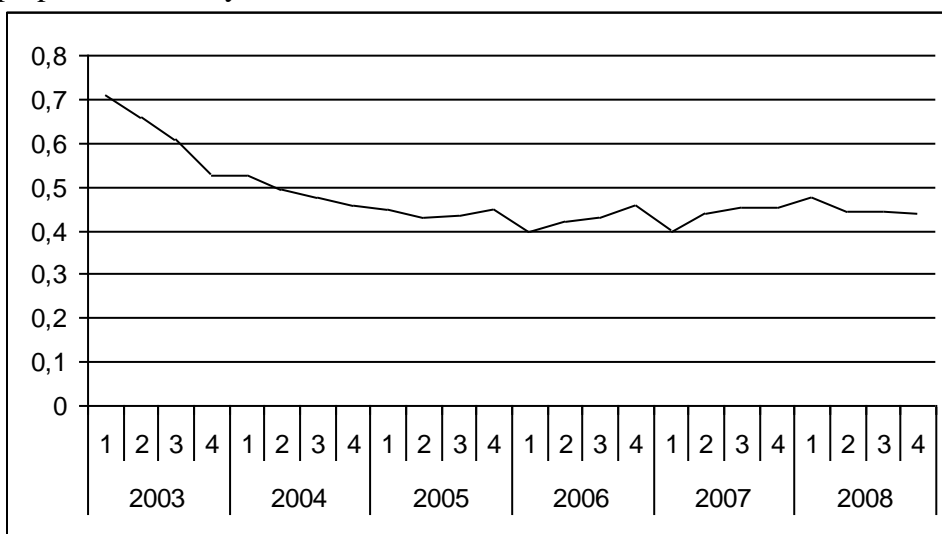
kapittel 1. Her er vi primært interessert i fordelingen på hjemme- vs. Sykehuspreparater. Figur 5.1 beskriver DDD etter preparat fordelt på hjemme- og sykehusbehandling i analyseperioden.

Figur 5.1 Antall DDD etter type behandling (hjemme- og sykehusbehandling), 2003-2008



Det er klart sterkest vekst i bruken av hjemmepreparater i perioden fram til perioden rundt reformtidspunktet deretter er veksten noe sterkere for sykehuspreparatene. Dette reflekteres i figur 5.2 som viser antall DDD tatt ved sykehusbehandling som andel av totalt antall DDD for de seks preparatene.

Figur 5.2 DDD ved sykehusbehandling som andel av totalt antall DDD for de seks preparatene i analysen, 2003-2008



Andel av DDD gitt ved sykehusbehandling reduseres inntil første kvartal 2006, deretter følger en moderat økning inntil første kvartal 2008. I de tre siste kvartalene i 2008 skjer det på nytt en viss reduksjon.

Tabell 5.1 viser DDD gitt i sykehus som andel av totalt antall DDD for de aktuelle preparatene etter fylke for perioden 2003-2008. Fylke er definert etter omsettendes apoteks lokalisering.

Tabell 5.1 DDD gitt i sykehus som andel av totalt antall DDD etter fylke (2003-2008)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Østfold	0,60	0,57	0,53	0,56	0,56	0,57
Akershus	0,44	0,35	0,36	0,35	0,39	0,39
Oslo	0,63	0,54	0,58	0,56	0,58	0,59
Hedmark	0,53	0,23	0,22	0,22	0,22	0,28
Oppland	0,58	0,49	0,43	0,41	0,40	0,43
Buskerud	0,56	0,48	0,42	0,38	0,39	0,38
Vestfold	0,23	0,17	0,20	0,18	0,23	0,20
Telemark	0,78	0,71	0,62	0,60	0,60	0,56
Aust-Agder	0,87	0,75	0,54	0,44	0,42	0,42
Vest-Agder	0,71	0,57	0,49	0,50	0,52	0,51
Rogaland	0,41	0,29	0,32	0,37	0,36	0,39
Hordaland	0,71	0,45	0,32	0,30	0,29	0,35
Sogn og Fjordane	0,49	0,36	0,21	0,19	0,24	0,37
Møre og Romsdal	0,60	0,43	0,41	0,39	0,40	0,40
Sør-Trøndelag	0,72	0,58	0,55	0,55	0,54	0,51
Nord-Trøndelag	0,70	0,45	0,45	0,31	0,42	0,55
Nordland	0,50	0,35	0,34	0,35	0,34	0,32
Troms	0,76	0,68	0,65	0,64	0,60	0,60
Finnmark	0,63	0,62	0,54	0,63	0,55	0,54

Det er vesentlig større variasjoner mellom fylkene enn det er innen fylkene over tid. I 2008 er andelen DDD gitt i sykehus lavest i Vestfold (0,20), Hedmark (0,28) og Nordland (0,32) og høyest i Troms (0,60), Oslo (0,59) og Østfold (0,58). Ingen av fylkene har økning i andelen DDD gitt i sykehus om vi betrakter hele perioden under ett. Den sterkeste økningen i andelen DDD som er gitt i sykehus fra 2006 til 2008 finner vi i Nord-Trøndelag (+0,24) og Sogn og Fjordane (+0,18). Det er reduksjon i andelen DDD gitt i sykehus i 5 fylker også fra 2006 til 2008 (Telemark, Aust-Agder, Sør-Trøndelag, Nordland, Troms og Finnmark).

5.3 Statistisk spesifisering

Den grunnleggende tenkningen bak modellen er tilsvarende som i kapittel 4. Endring i finansieringsregime trekker i retning av en vridning i bruken av TNF-hemmere fra hjemmepreparater til sykehuspreparater gitt at sykehusene reagerer på relative prisforskjeller. I denne analysen har vi muligheter for å kontrollere for sykehusspesifikke forhold mens individspesifikke data som alder og kjønn ikke kan kontrolleres for.

Vi benytter følgende basismodell (modell 1) i analysen (fotskrift for fylke og tid er utelatt):

$$\text{AN_SYKEHUS} = b_0 + b_1 * \text{Trend} + b_2 * \text{Spesialister} + b_3 * \text{Tettbygdhet} + b_4 * \text{Reform} + e$$

Der AN_SYKEHUS beskriver sannsynligheten andelen DDD gitt i sykehus i fylke f på tidspunkt t , der t er kvartaler. Følgende uavhengige variabler inngår:

- *Trend* er en trendvariabel som starter på 0 i første kvartal 2003 og øker med en enhet per kvartal.
- *Spesialister* beskriver antall spesialister innen revmatologi per 10000 innbyggere i det enkelte fylke. Vi har kun data som dekker 2004. Denne variabelen vil dermed være konstant over tid for det enkelte fylke. Data er hentet fra Legeforeningens legeregister.
- *Tettbygdhet* er antall innbyggere per 100 km².
- *Reform* er en dummyvariabel som tar verdien 0 i perioden 2003-andre kvartal 2006 og verdien 1 i perioden deretter. Variabelen skal fange opp effekten av omleggingen i finansieringssystemet. Vi antar en positiv effekt som følge av endringen i relative priser som er beskrevet tidligere.

Analysen gjennomføres som ”fixed effect”- analyse med dummyvariabler for fylke som ”fixed effects”. I tillegg til denne grunnmodellen benytter vi en spesifisering (modell 2) der spesialister og spredtbygdhet utgår. Både i modell 1 og modell 2 erstatter vi i en spesifisering Reform med interaksjonsledd mellom Reform og år. Dette gir oss effekter av reformen for det enkelte år. Tabell 5.2 gir beskrivende statistikk for de uavhengige variablene i analysen.

Tabell 5.2 Beskrivende statistikk (gjennomsnitt per år), uavhengige variabler

Variabel	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Trend	2,50	6,50	10,50	14,50	18,50	22,50
Spesialister	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26
Tettbygdhet	0,84	0,85	0,86	0,87	0,88	0,90
Reform	0,00	0,00	0,00	0,50	1,00	1,00
Reform06	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00
Reform07	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
Reform08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
N	76	76	76	76	76	76

5.4 Resultater

Analysene er gjort i SAS ved hjelp av regresjonsanalyse (Proc Mixed). Vi presenterer som nevnt to modeller, en modell der Spesialister og Tettbygdhet inngår (modell 1) og en modell der disse variablene utelates (modell 2). Tabell 5.3 presenterer resultatene.

Tabell 5.3 Analyse av variabler som påvirkere andelen DDD gitt i sykehus (estimerer fra regresjonsanalyse).

	Modell 1		Modell 2	
	(1)	(2)	(1)	(2)
Konstantledd	0,966***	0,230	0,557***	0,589***
Trend	-0,016***	-0,019***	-0,012***	-0,016***
Spesialister	3,383*	3,252	-	-
Tettbygdhet	0,000	0,000	-	-
Reform	0,102***	-	0,107***	-
Reform96	-	0,013	-	0,014
Reform97	-	0,114***	-	0,118***
Reform98	-	0,212***	-	0,216***
Fixed effects	Ja	Ja	Ja	Ja
- 2 Res Log Likelih	-845,9	-890,7	-889,2	-959,3
N	456	456	456	456

*** = sig < 0,001 ** = sig < 0,05 * = sig < 0,10

Analysens hovedresultat er at reformen har økt andelen DDD som gis i sykehus med 10,2-10,7% etter at det er kontrollert for andre variabler.

Som i analysen i kapittel 4, er trenden i materialet nedadgående, det vil si at andelen DDD som gis i sykehus i utgangspunktet faller. Estimaten indikerer at andelen DDD som gis i sykehus faller med 1,2-1,9 prosent per kvartal. Modell 1 viser at antall spesialister innen revmatologi per 10000 innbyggere har en positiv effekt på andelen DDD-er som gis i sykehus. Til flere spesialister per innbygger, til høyere er også andelen DDD som gis i sykehus. Dette støtter opp under ett av funnene fra de kvalitative intervjuene og som sa at kapasitetskranker i sykehusene har gjort at overgangen fra hjemmebehandling til sykehusbehandling begrenses. Effekten av tettbygdhet er svak og ikke-signifikant, men indikerer at flere innbyggere per km² trekker i retning av at større andel av DDD-ene gis i sykehus. Variabelen fanger opp det samme forholdet som avstand fanget opp i kapittel fire.

Estimatene fra variablene som beskriver reformens effekter det enkelte år indikerer klar økning i effektene over tid. I 2006 er effektene marginale og ikke signifikante, i 2007 om lag 11 prosent og i 2008 nærmere 22 prosent. Disse effektene må tolkes i forhold til trenden i materialet. Det kan imidlertid argumenteres for at trenden i materialet har vært avtakende. Modellene er derfor reestimert med utgangspunkt i en trendvariabel basert på årene fra og med 2004. Vi får da en reformeffekt på 5% i 2007 og 9,9% i 2008.

5.5 Oppsummering

Vi har som i kapittel 4, analysert effektene av endringen i finansieringsansvaret for TNF-hemmere og andre biologiske legemidler på valget mellom hjemmepreparater og sykehuspreparater etter kontroll for andre forhold. Datagrunnlaget er definerte døgndoser. Hovedkonklusjonen er sykehusene har respondert på endringer i finansieringsansvaret ved å vri bruken av TNF-hemmere over mot preparater som gis i sykehus. Vi finner at andelen DDD-er gitt i sykehus øker med vel 10 prosent i hovedanalysen. Alternative spesifiseringer gir noe andre resultater, men alle analysene viser en vridning mot mer sykehusbehandling. Resultatene støtter hovedkonklusjonene fra kapittel 4, men estimatene på effektene er forskjellige. Dette diskuteres nærmere i sluttkapitlet. Estimatet på effekten her ligger nært estimatet i analysene til Dalen m fl (2009). De fant en effekt på 8,8 prosent i analysen som kun omfattet TNF-hemmere.

6. Oppsummering og diskusjon

6.1 Innledning

Vi har evaluert effektene av en endring av finansieringsansvaret for TNF-hemmere og enkelte andre preparater som benyttes i behandlingen av revmatiske sykdommer. Endringen skjedde i juni 2006 og innebar at finansieringsansvaret for disse preparatene fullt ut ble lagt til helseforetakene. Samtidig med endringen i finansieringsansvaret fikk Legemiddelsamarbeidet (LIS) en mer aktiv rolle i forhandlingen av priser og det ble innført nasjonale retningslinjer for bruk av TNF-hemmere. Evalueringen har vært konsentrert om tre problemstillinger:

- Hvordan er de nasjonale retningslinjene implementert på helseforetaksnivå og avdelingsnivå i sykehusene?
- Hvordan har overføringen av finansieringsansvaret påvirket priskonkurransen for de aktuelle preparatene?
- Hvordan har endringen i finansieringsansvaret påvirket tildeling og bruk av TNF-hemmere?

I dette kapitlet oppsummerer og diskuterer vi hovedfunnene fra analysen, beskriver noen metodiske svakheter og forbehold ved studien, samt beregner de samlede økonomiske effektene av reformen. Til sist diskuterer vi framtidige utfordringer ved denne delen av legemiddelmarkedet.

6.2 Studiens hovedresultater

Med de dataene vi har, konkluderer vi med at retningslinjene som er utarbeidet for bruk av TNF-hemmere er godt kjent blant spesialistene i revmatologi. I følge intervjuobjektene og respondentene i spørreundersøkelsen er retningslinjene godt egnet i deres kliniske hverdag og en viktig beslutningsstøtte, særlig som følge av den økende etterspørselen etter medikamentene de omhandler. At revmatologer har vært delaktige i utarbeidelsen av retningslinjene har bidratt til at retningslinjene har høy legitimitet. Det er fortsatt ønskelig at sentrale myndigheter utarbeider denne type retningslinjer.

I analysen av prisutviklingen konkluderte vi med at maksimalprisene har en sterkt regulerende effekt på utsalgsprisene. Elastisitetene for variabelen som beskriver maksimalprisene varierte mellom 0,80 og 0,83 som innebærer at endringer i internasjonale referansepriser nesten fullt ut reflekteres i utsalgsprisene i Norge. Effekten av omsatt volum er negativ, som innebærer at økt volum bidrar til reduserte priser. Effektene er relativt svake. Effekten av økt markeds konkurranse (HHI) gir også effekter i forventet retning. En reduksjon i markeds konsentrasjonen på 10 % reduserer prisene med en knapt to prosent. Effektene av økende bruk av anbud er 3,5-3,7% og økende over tid. I 2008 var effekten av økt konkurranse på prisene om lag 4 prosent i gjennomsnitt.

Det er interessant at en kan oppnå en såpass sterk effekt av anbudskonkurranse utover den effekten som tas ut gjennom internasjonal referanseprising og utover den generelle effekten av økt markeds konkurranse slik dette måles gjennom Herfindahl-indeksen. At effekten øker over tid reflekterer trolig både at flere preparater omfattes av anbudskonkurransen og økt forhandlingsmakt i LIS.

Effektene av reformen på forbruket av TNF-hemmere og de andre preparatene er analysert med utgangspunkt i to datasett, et datasett basert på individ/pasienter (kapittel 4) og et datasett basert på definerte døgndoser (DDD). De to datasettene har begge både sterke og svake sider. Individdata gjør at vi kan analysere effektene av reformen upåvirket av endringer i dosering. Vi kan (i dette tilfellet) også klarere avgrense populasjonen til gruppen av revmatikere. Svakheter ved datasettet er i første rekke at det kan være noe underrapportering av bruk av TNF-hemmere i sykehus i hele perioden og at datakvaliteten faller i 2008. Datasettet basert på DDD har som svakhet at en ikke klart kan avgrense indikasjonene preparatene benyttes i forhold til og at det kan ha skjedd en økning i doseringen over tid.

Konklusjonene fra analysene basert på de to datasettene er imidlertid like når det gjelder retning på effektene. Vi finner at det skjer en økning i bruken av TNF-hemmere i hele analyseperioden. Det er noe svakere vekst i bruken av TNF-hemmere det første året etter reformen enn i årene før reformen, men veksten tar seg opp igjen i 2008. Begge analysene viser også at det skjer en vridning i bruken av TNF-hemmere over mot preparater som gis i sykehus slik intensjonen var og slik en vil forvente ut fra økonomisk teori. Hvor sterk endringen er, varierer noe mellom de to datasettene og med ulik spesifisering av de statistiske modellene. Analysene indikerer at overgangen påvirkes av kapasiteten ved revmatologiske avdelinger. Dette støttes av funnene fra de kvalitative intervjuene.

En målsetting med reformen har vært økt likhet i bruken av TNF-hemmere. Som påpekt i kapittel 4, er trenden i retning av økt ulikhet mellom fylkene brutt, men vi finner ikke

grunnlag for å konkludere med redusert ulikhet. Det er fortsatt langt høyere sannsynlighet for bruk av TNF-hemmere i de tre nordligste fylkene enn i resten av landet. Verken den statistiske analysen eller intervjuene har gitt svar på årsakene til denne ulikheten. Ulikheten kan både skyldes tilbudsulikhet og for eksempel klimatiske forhold. At Bechterevs sykdom er overrepresentert i Nord-Norge, og særlig i den samiske delen av befolkningen, kan bare forklare deler av det høyere forbruket i nord.

6.3 Samlede økonomiske effekter

Siden det er usikkerhet knyttet til estimatene i de innledende analysene og særlig analysen av forbruksendringer, vil det være usikkerhet knyttet til størrelsen på de samlede økonomiske effektene av reformen. Alle alternative spesifiseringer gir imidlertid positive økonomiske effekter av reformen.

I tabell 5.1 har vi laget en illustrasjon som viser reformens samlede økonomiske effekter basert på analysen av priser (kapittel 3) og analysen av endringer i forbruket basert på individdata (kapittel 4). Grunnlaget for analysen er faktiske verdier for pris per pasient og antall pasienter for ulike preparater i 2006. Det beregnes deretter et trendalternativ og et reformalternativ basert på predikerte verdier for de samme variablene. Gevinsten av reformen kalkuleres som differansen mellom de to alternativene.

Vi setter gjennomsnittsprisen for en pasient som mottar Humira og Enbrel til kr. 140 000 per år i 2006 og gjennomsnittsprisen for en pasient som mottar Remicade til kr. 110 000 per år i 2006 (alle tall er i 2008-kroner). For RA-pasientene som er den største gruppen, vil prisen for Remicade være lavere enn kr 110 000 per år. Prisen reduseres deretter med 1 % per år i trendalternativet, 3,5 % første året (2007) og 4 % andre året (2008) i reformalternativet (jfr. tabell 3.2). Antall pasienter som gis Enbrel/Remicade er 5643 (jfr figur 4.2 og antall pasienter som gis Remicade er 923 i 2006 (jfr. figur 4.1). Vi antar deretter lineær trend i totalt antall pasienter fra 2006 til 2008 og benytter de observerte verdier for totaltallene for å etablere denne trenden. Estimaterne fra Tabell 4.2 benyttes deretter for å predikere antall pasienter under ulike behandlingsregimer (hjemmebehandling eller sykehusbehandling) for 2007 og 2008. Samlede kostnader er gitt ved produktet av pris og antall pasienter. Tabell 5.1 viser resultatene.

Tabell 5.1 Samlede økonomiske effekter – pasienter (priser og kostnader i 1000 kroner). Alle økonomiske størrelser i 2008-kroner.

Trendalternativ	2007			2008		
	Pris	Pasienter	Kostnader	Pris	Pasienter	Kostnader
Enbrel/Humira	139	6902	956678	137	8185	1123148
Remicade	109	986	107382	108	1026	110573
Sum			1064060			1233722
Reformalternativ						
Enbrel/Humira	135	6369	860452	134	7269	976924
Remicade	106	1519	161242	105	1942	205099
Sum			1021694			1182022
”Gevinst”			42366			51699

Reformen har gitt en ”gevinst” på om lag 42 millioner første året (2007) og 52 mill kroner andre året (2008) i forhold til trendalternativet og gitt forutsetningene over. Forutsetningene kan naturligvis varieres noe. For eksempel kan det være at det gjennomsnittlige prisen per år for en pasient som mottar Remicade er noe lavere enn her antatt. Setter vi prisen på Remicade til 100 000 i utgangsåret, blir effekten vel 10 mill høyere enn det som framgår av tabellen for begge årene.

Som nevnt tidligere, kan det være at vi i analysen av pasienter/individer undervurderer antall pasienter som mottar sykehusbehandling. Vi har derfor gjennomført beregningene av gevinstene ved reformen også med utgangspunkt i definerte døgndoser, dvs. at informasjon om priser er hentet fra kapittel 3 og informasjon om endringer i forbruket basert på DDD er hentet fra kapittel 5. Tilsvarende som i analysen over, er grunnlaget faktiske verdier for pris per DDD og antall DDD-er for henholdsvis hjemmepreparater og sykehuspreparater i 2006. Det beregnes deretter som over et trendalternativ og et reformalternativ basert på predikerte verdier for de samme variablene. Gevinsten av reformen kalkuleres som differansen mellom de to alternativene.

Vi setter gjennomsnittsprisen per DDD for en pasient som mottar hjemmebehandling til kr. 404 i 2006 og gjennomsnittsprisen for en DDD gitt i sykehus til kr. 298 (alle tall er i 2008-kroner). Prisen reduseres deretter med 1 % per år i trendalternativet, 3,5 % første året (2007) og 4 % andre året (2008) i reformalternativet. Antall DDD gitt ved hjemmebehandling var i 2006 1513501 og i sykehus 1149381. På grunnlag av estimatene i tabell 5.3 etableres predikerte verdier for 2007 og 2008 for reformalternativet. Tabell 5.2 viser resultatene.

Tabell 5.2 Samlede økonomiske effekter – DDD (priser og kostnader i 1000 kroner). Alle økonomiske størrelser i 2008-kroner.

Trendalternativ	2007			2008		
	Pris	DDD	Kostnader	Pris	DDD	Kostnader
Hjemme	405	1921345	777976	401	2356382	944586
Sykehus	295	1259690	371444	292	1342805	391993
Sum			1149420		3699186	1336579
Reformalternativ						
Hjemme	395	1650168	651300	393	1765548	693228
Sykehus	187	1530866	440007	286	1933639	552893
Sum			1091307		3699186	1246122
”Gevinst”			58113			90457

Basert på analysen av DDD er konklusjonen at reformen har gitt en ”gevinst” på om lag 58 millioner første året (2007) og 90 mill kroner andre året (2008) i forhold til trendalternativet og gitt forutsetningene over. Det kan imidlertid være at trenden her er for sterkt fallende (jfr diskusjonen i kapittel 5.4). Hvis vi estimerer trenden på grunnlag av perioden fra 2004, blir gevinsten kr 49 mill i 2007 og 72 mill i 2008. Også dette er noe over effektene som er beregnet i tabell 5.1. Hovedforklaringen på avviket er at vi i tabell 5.1 kun baserer analysen på kostnader ved TNF-hemmere mens vi i tabell 5.2 også tar med kostnadene ved de andre biologiske preparatene som er med i analysen. Vårt ”best guess” når det gjelder økonomisk gevinst av reformen for de 6 preparatene som inngår i analysen, er da om lag 50 mill kroner i 2007 og om lag 70 mill kroner i 2008.

Det kan argumenteres for at overgang til sykehusbehandling gir en kostnad for pasientene blant annet fordi de må ta fri fra arbeidet. Hvis økningen i antall som får sykehusbehandling innebærer en 1:1-økning i antall som må ta fri fra arbeidet, reduseres effektene av reformen fra om lag 50 mill kroner i 2007 til mellom 35 og 40 mill kroner. Dette er en effekt som i hovedsak kan knyttes til tapt produksjon/arbeidsfortjeneste. En stor andel av pasientene vil imidlertid være uføre. Det trekker i retning av mindre reduksjon i gevinsten enn det som her er antydnet. At flere får sykehusbehandling innebærer også større reiseutgifter, men effektene av dette er marginale.

6.4 Veien videre

Helsedepartementets målsettinger med den gjennomførte finansieringsreformen for TNF-hemmere og andre biologiske inflammatoriske modifiserende legemidler må betraktes som oppnådd. Det er etablert et prisenøytralt finansieringsregime og priskonkurransen i denne delen

av markedet er økt som følge av økt bruk av anbudskonkurranse i regi av LIS. Selv om det ikke er vår oppgave å gi råd om den videre utvikling på dette feltet, tror vi at det kan argumenteres for økte gevinster ved fortsatt styrking av LIS.

Enkelte har argumentert mot reformen fordi en har fryktet at den vil redusere veksten i bruk av TNF-hemmere som følge av at det nå må prioriteres innenfor en gitt ramme. Denne analysen gir ikke grunnlag for å hevde at veksten i behandling med TNF-hemmere er redusert som følge av reformen. En viktig årsak til dette er at finansieringen av helseforetakene har et retrospektivt preg ved at det påfølgende år kompenseres for aktivitetsvekst utover det som er planlagt.

Biologiske legemidler utgjør nå omtrent 10-15 prosent av legemiddelmarkedet. I de nærmeste 5 årene vil de fleste av disse preparatene miste sin patentbeskyttelse. Det kan åpne veien for likeverdige kopipreparater, biosimilars. Europeisk lovgivning er på dette området kommet lengre enn i USA. I motsetning til i USA har det europeiske godkjenningsorganet for legemidler, EMEA, allerede etablert lovverk og retningslinjer for godkjenning av biosimilars. Noen slike preparater er alt kommet på markedet: Omnitrope (somatropin) fra Sandoz, Valtropin (somatropin) fra BioPartners og Retacrit/Silapo (epoetin zeta) fra Hospira/Stada. For å bli sidestilt med referanseprodukter/biologiske legemidler, må biosimilars dokumentere de viktigste kriteriene (kvalitet, sikkerhet og effekt). Det er grunn til å anta at introduksjon av kopipreparater ytterligere vil presse prisene i dette markedet.

Kildeliste:

- Arentz-Hansen H, Granum L, Gulseth H , Idsø N , Knudsrød O , Monsbakken J , Koldingsnes W , Mørk N , Nordvåg B , Odgaard-Jensen J , Palm Ø , Wallenius M. 2006. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer. Rapport fra Kunnskapscenteret nr 12 - 2006. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.
- Bjarkum, I. 2009. Price and competition in the market for TNF- α inhibitors in Norway. Master thesis. Oslo: Department of Health Management and health Economics, University of Oslo.
- Carlsen, B. & Nordheim, O. F. *What lies beneath it all? - An interview study of GPs' attitudes to the use of guidelines*. BMC Health Serv Res. 2008; 8:218
- Conroy, M. & Shannon, W. *Clinical guidelines: their implementation in general practice*. British Journal of General Practice, 1995, 45, 371-375
- Dalen, DM, E. Sorisio and S. Strøm. 2009. Choosing among Competing Blockbusters: Does the Identity of the Third-party Payer Matter for Prescribing Doctors? Momoranda 10/2009. Oslo: Department of Economics, University of Oslo.
- Hobbel, S. 2009. Evaluation of the reform in the reimbursement system for TNF-inhibitors. An analysis of consumption and use of TNF-inhibitors. Master thesis. Oslo: Department of Health Management and health Economics, University of Oslo.
- HOD 2006: Legemiddelgruppen TNF-hemmere.
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/tema/legemidler/legemiddelgruppen-tnf-hemmere.html?id=231298>. (Lastet ned 8.6.2009)
- Kvien TKH, M.S.; Kaufmann. C.; Mikkelsen, K.; Nordvåg B.Y.; Rødevand E. A Norwegian DMARD register: Perscription of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005;23: s188-94.
- Morvik E., Neilson, AR. og Aaserud, M. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 3): Helseøkonomi. Rapport fra Kunnskapscenteret Nr 16–2007. Kunnskapsoppsummering
- Orderdalen, K. 2009. Evaluation of the reform in the reimbursement system for Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)- inhibitors. How are the national guidelines for TNF-inhibitors implemented at department level in hospitals? Master thesis. Oslo: Department of Health Management and health Economics, University of Oslo.
- Ringerike T, Elvsaa I-K Ø, Coll P, Jahnsen J, Lundin KEA, Movik E, , Gjertsen MK. TNFa-hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. Rapport Nr 32-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Sosial- og helsedirektoratet. 2007. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. IS-1478.