

Externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel

En översikt av hälsoekonomisk litteratur samt diskussion av konsekvenser vid tillämpning i en svensk kontext



**Karolinska
Institutet**

Externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel

En översikt av hälsoekonomisk litteratur samt diskussion av konsekvenser vid tillämpning i en svensk kontext

Rapportnummer: 2022:1

Version: 1.2

Augusti 2022

Emelie Heintz, Kinza Degerlund Maldi, Arpana Sharma, Bobby Simarmata, Thomas Davidson

Health Economics and Policy

Institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik (LIME)

Dnr: 2-4598/2021

ISBN 978-91-8016-654-6

English title: Spillover effects in significant others in reimbursement decisions for pharmaceuticals - An overview of health economic literature and a discussion of consequences of application in a Swedish context

Förord

Den här rapporten har skrivits på uppdrag av Tandvårds- och läkemedelförmånsverket (TLV) inom ramen för verksamheten i forskargruppen ”Health Economics and Policy” på Institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik (LIME) vid Karolinska Institutet. TLV har haft möjlighet att lämna synpunkter på innehållet i rapporten vid ett flertal tillfällen men beslut om innehåll och slutsatser har legat hos författarna och är författarnas ansvar. Vi som författare vill rikta ett stort tack till medlemmarna i rapportens referensgrupp: Martin Henriksson, docent i hälsoekonomi vid Linköpings Universitet och ledamot i Nämnden för läkemedelsförmåner, Sofia Johansson, medicinsk utredare på TLV, Mikael Svensson, professor i hälsoekonomi vid Göteborgs universitet och ersättare i Nämnden för läkemedelsförmåner samt Mimmi Åström, doktor i medicinsk vetenskap vid Karolinska Institutet. Vi vill också tacka Lars Sandman, professor i hälso- och sjukvårdsetik samt föreståndare för Prioriteringscentrum vid Linköpings universitet, Erik Gustavsson, universitetslektor i tillämpad etik vid Linköpings universitet och Niklas Juth, professor i medicinsk etik vid Uppsala universitet för värdefulla kommentarer på tidigare utkast. Vi är också tacksamma för värdefulla synpunkter från våra kollegor i forskargruppen Clas Rehnberg, Tobias Lauritsen och Marthe Husom Fagersand.

Emelie Heintz, Kinza Degerlund Maldy, Arpana Sharma, Bobby Simarmata och Thomas Davidson

April 2022

Innehållsförteckning

FÖRORD	6
SAMMANFATTNING	8
ABSTRACT	9
INTRODUKTION	10
BAKGRUND	14
<i>Prioritering inom svensk sjukvård</i>	14
<i>Ekonomiska utvärderingar som beslutsunderlag inom hälso- och sjukvården</i>	14
LITTERATURÖVERSIKT	16
<i>Metod för litteraturöversikt</i>	16
<i>Resultat från litteraturöversikt</i>	17
<i>Externa effekter (spillover effects) hos närstående som följd av hälso- och sjukvårdsinsatser</i>	17
<i>Argument för och emot att ta hänsyn till externa effekter hos närstående</i>	23
<i>Ansatser för att beakta externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel</i>	28
<i>Påverkan av externa effekter hos närstående på resultat från hälsoekonomiska utvärderingar</i>	37
<i>Utfallsmått som kan användas för att mäta externa effekter hos närstående</i>	38
TILLÄMPNING AV ANSATSER FÖR ATT INKLUDERA EXTERNA EFFEKTER HOS NÄRSTÅENDE I EN SVENSK KONTEXT	50
<i>Exempel 1: Ny livskvalitetshöjande läkemedelsbehandling</i>	50
<i>Exempel 2: Ny livsförlängande läkemedelsbehandling</i>	54
<i>Kommentarer exempel 1 och 2</i>	61
DISKUSSION AV KONSEKVENSER I EN SVENSK KONTEXT	64
<i>Även alternativkostnaden påverkas</i>	64
<i>Omfördelning av resurser från patienter till närstående</i>	66
<i>Vilka effekter hos närstående bör ingå?</i>	67
<i>Behov av kontinuitet och systematik i hanteringen av närståendes effekter</i>	68
SLUTSATSER	72
REFERENSER	74

Sammanfattning

Under de senaste åren har det blivit allt vanligare att ansökningar om läkemedelssubvention till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), och till liknande organisationer i andra länder, innehåller information om hur läkemedlen påverkar livskvalitet även hos närstående. Hittills har dessa externa effekter hos närstående inte beaktats i TLV:s beslut om subvention och det saknas metodologiska riktlinjer för hur det skulle kunna göras. Syftet med den här rapporten var att öka kunskapen om hur externa effekter hos närstående kan beaktas vid beslut om subvention av läkemedel i en svensk kontext. För att uppnå syftet gjorde en översikt av den hälsoekonomiska litteraturen inom området samt en teoretisk analys av tillämpning i den svenska kontexten.

I litteraturen beskrivs att externa effekter hos närstående kan uppstå som en konsekvens av att vara informell vårdgivare men också av att bry sig om och vara nära någon som har en sjukdom. Kunskapsöversikten identifierade ett flertal publikationer som argumenterat för eller emot att beakta externa effekter hos närstående. Det huvudsakliga argumentet för att beakta dessa effekter har varit att effekterna är reella och påverkar den totala hälsan i befolkningen. Att inte beakta dessa effekter vid beslut om allokering av resurser skulle därför innebära att samhällets gemensamma resurser inte används på ett sätt som maximerar befolkningens hälsa och kan betraktas som ojämnt ur ett befolkningsperspektiv. De primära argumenten emot att beakta externa effekter hos närstående har varit att det kan leda till en omfördelning av resurser från patienter till närstående på ett sätt som kanske inte är önskvärt samt att antalet närstående till en patient kan påverka beslutet. Översikten visade också att det finns olika sätt att väga in externa effekter hos närstående utanför eller inom den hälsoekonomiska analysen.

Analysen av tillämpning i en svensk kontext visade hur externa kostnader och effekter hos närstående kan påverka resultaten från en hälsoekonomisk analys. I linje med resultaten från översikten visade analysen också att det finns svåra metodologiska avvägningar som kan påverka riktningen på resultaten. För att främja kontinuitet och systematik och inte låta godtycke eller enskilda intressen påverka vilka behandlingar som subventioneras finns ett behov av metodologiska riktlinjer för hanteringen av externa effekter hos närstående.

Vilka effekter hos närstående som eventuellt bör beaktas och vilka utfallsmått som ska användas för att mäta dessa effekter bör vägledas av vad som är hälso- och sjukvårdens mål och gå i linje med vilka effekter som beaktas för patienter. Vidare behövs det tas ställning till hur många närstående per patient som ska beaktas, om och hur externa effekter hos närstående bör hanteras vid ökad överlevnad, vilket vetenskapligt stöd som ska krävas för att externa effekter hos närstående ska beaktas, och om hänsyn bör tas till att relationen mellan närstående och patient kan påverka storleken på de externa effekterna hos närstående.

För att bestämma om externa effekter hos närstående ska beaktas vid beslut om subvention av läkemedel bör det göras en översyn av huruvida det är i linje med den svenska etiska plattformen för prioriteringar. Om externa effekter hos närstående ska beaktas vid subvention av läkemedel bör det även tas hänsyn till att alternativkostnaden kan ändras och därigenom påverka betalningsviljan per QALY (tröskelvärdet).

Abstract

In recent years, it has become increasingly common for applications for pharmaceutical reimbursement to contain information about how the pharmaceuticals affect quality of life in significant others. To date, these spillover effects have not been taken into account in reimbursement decisions by the Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) and there are no Swedish methodological guidelines on how this could be done.

The purpose of this report was to increase knowledge about how spillover effects in significant others can be taken into account when deciding on reimbursement of pharmaceuticals in a Swedish context. In order to achieve this purpose, a review of the health economic literature in the field, and a theoretical analysis of application in the Swedish context were carried out.

The literature describes that spillover effects in significant others can occur as a consequence of being an informal caregiver, but also of caring for and being close to someone who is ill. The review identified a number of publications that argued for or against taking into account the spillover effects in significant others. The main argument for considering these effects has been that these effects are real and affect the overall health of the population. Therefore, not taking these effects into account when deciding on the allocation of resources would mean that society's common resources are not used in a way that maximizes the health of the population. It can also be regarded as unequal from a general population perspective. The primary arguments against taking into account the spillover effects in significant others have been that it can lead to a reallocation of resources from patients to significant others in a way that may not be desirable, and that the number of significant others of each patient can influence reimbursement decisions. The review also showed that there are different ways to weigh in spillover effects in significant others outside or within health economic analysis.

The analysis of application in a Swedish context showed how spillover costs and effects in significant others can affect the results of a health economic analysis. In line with the results of the review, the analysis also showed that there are methodological considerations that can influence the direction of the results. In order to promote continuity and a systematic approach, there is a need for methodological guidelines for how to handle spillover effects in significant others.

The spillover effects in significant others that should be taken into account and which outcome measures should be used to measure these effects should be guided by the goals of the health care system and be in line with the effects taken into account for patients. Furthermore, it is necessary to consider the number of significant others per patient that should be taken into account, whether and how spillover effects in significant others in the event of increased survival should be taken into account, what scientific evidence should be required for spillover effects, and whether the fact that the relationship between significant others and patients may affect the size of the spillover effects should be regarded.

Before deciding whether spillover effects in significant others should be considered, it should be further investigated whether this is in line with the Swedish ethical platform for priority-setting. If it is decided that spillover effects in significant others are to be considered when reimbursing pharmaceuticals, it should also be taken into account that the opportunity cost may change, and whether an adjustment of the willingness to pay per QALY gained (the threshold) is needed.

Introduktion

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) är en statlig myndighet som beslutar om öppenvårdsläkemedel, medicintekniska produkter eller tandvård ska subventioneras av det svenska samhället (1). Subventionerade läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna. Det innebär att staten betalar en del av priset, eller hela priset, för läkemedlet när de totala läkemedelskostnaderna når en viss nivå (högkostnadströskel) under en 12-månadersperiod. Läkemedelsföretag kan ansöka om att få sina produkter inkluderade i förmånssystemet genom att lämna in en ansökan till TLV. Ansökningarna granskas av TLV och ska innehålla en ekonomisk utvärdering av läkemedlet. En särskild nämnd fattar det slutgiltiga beslutet om subvention utifrån huruvida kostnaderna för användningen av ett läkemedel bedöms vara rimliga utifrån ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt perspektiv (Lag 2002:160 (2)). I den bedömningen spelar resultaten från den ekonomiska utvärderingen en viktig roll, men nämnden tar också hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och andra aspekter som nämns i den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvård. TLV utför även hälsoekonomiska utvärderingar för läkemedel som används inom slutenvården. I dessa fall är det Rådet för Nya Terapier (NT-rådet) som beställer en utvärdering och som sedan utfärdar rekommendation om användning av det aktuella läkemedlet.

I TLV:s riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar anges att ”den hälsoekonomiska analysen bör göras utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv”. Detta innebär att alla relevanta kostnader och intäkter för behandling och sjuklighet bör beaktas oavsett vem de faller på (kommun, region, stat, patient, anhörig) (3). Det kan tolkas som att även effekter hos närstående bör inkluderas i de ekonomiska utvärderingarna. I dagsläget är emellertid praxis på TLV att inte väga in närståendes livskvalitet i de bedömningar som görs (4). Det finns också etiska betänkligheter kring närståendes inverkan på beslut om subvention av läkemedel och det har ifrågasatts om det går i linje med den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården att inkludera dessa effekter (5). Under de senaste åren har det dock blivit allt vanligare att ansökningar till TLV, och till liknande organisationer i andra länder, innehåller information om hur läkemedlen påverkar livskvalitet även hos närstående (6) (Personlig kommunikation D. Lundin 2022). För att ta fram ett underlag för hur dessa effekter skulle kunna hanteras inom myndighetens verksamhet har TLV gett forskargruppen “Health Economics and Policy” på Karolinska Institutet ett uppdrag att beskriva hur livskvalitet hos närstående kan inkluderas i ekonomiska utvärderingar och vilka instrument som kan användas för att mäta närståendes livskvalitet.

För att benämna anhöriga eller närstående används i den hälsoekonomiska litteraturen ofta det engelska begreppet *significant others*. Begreppet innefattar individer som har *ett djupgående inflytande på en annan person* och används inom psykologi och sociologi för att referera till föräldrar, kamrater och andra (7). I den hälsoekonomiska litteraturen används begreppet för att definiera en grupp som omfattar både vårdgivare och andra individer som påverkas av en patients sjukdom eller behandling, såsom familjemedlemmar (8). I den här rapporten används

dock den svenska termen *närstående*, men innebörden i denna användning är den samma som definitionen för *significant others*.

Närstående kan påverkas av hälso- och sjukvårdsinterventioner som interventionens primära målgrupp eller indirekt via effekt på patientens hälsa (9). Exempel på interventioner som primärt riktar sig till närstående kan vara olika former av avlastning, stöd, eller rådgivning. Det finns också interventioner som riktar sig till både patienter och deras närstående. Ett sådant exempel är arbetsterapi som innehåller olika moment för patienter och närstående (10). Det som emellertid är fokus i denna rapport är hur interventioner primärt riktade till patienter också kan ha en effekt på närståendes livskvalitet. Dessa effekter på närståendes hälsa beskrivs i den hälsoekonomiska litteraturen på engelska ofta som spillover effects eller externalities. I den här rapporten användes det svenska begreppet externa effekter. Externa effekter kan beskrivas som kostnader eller effekter som uppstår vid produktion eller konsumtion av varor eller tjänster men som inte infaller hos producenten eller konsumenten (11). Det är emellertid endast de externa effekter som infaller hos närstående som faller inom ramen för den här rapporten.

En betydelsefull grupp av närstående är informella vårdgivare, definierade som de som tillhandahåller obetald vård till familjemedlemmar, grannar eller andra som är sjuka, äldre eller har funktionshinder (12). Den tid informella vårdgivare ger vård till sina familjemedlemmar har ibland inkluderats i ekonomiska utvärderingar genom att tillskriva ett värde till den tid som används och inkludera detta på kostnadssidan av analysen (13, 14). Utöver kostnaden för tid kan det även finnas effekter på de närståendes livskvalitet (8) och det är mindre tydligt hur dessa effekter kan och bör inkluderas i ekonomiska utvärderingar. Det är dessa externa effekter på livskvalitet som uppstår hos närstående som är fokus i den här rapporten. I fortsättningen benämns dessa endast som externa effekter hos närstående.

För att bidra till en ökad kunskap om hur externa effekter hos närstående kan hanteras vid beslut om subvention av läkemedel är fokus i föreliggande rapport inriktat på följande fem forskningsfrågor:

1. Vilka externa effekter hos närstående kan uppstå som en följd av olika hälso- och sjukvårdsinsatser?
2. Vad finns det för argument för och emot att beakta externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel?
3. Hur kan externa effekter hos närstående beaktas vid beslut om subvention av läkemedel?
4. Vilka mätinstrument kan användas för att mäta externa effekter hos närstående för användning i hälsoekonomiska utvärderingar?
5. Vilka konsekvenser kan uppstå av att ta hänsyn till externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel?

Dessa frågor har studerats med hjälp av två olika metoder. I ett första steg gjordes en så kallad scoping review av den hälsoekonomiska litteraturen inom området. Därutöver gjordes en teoretisk analys av tillämpning av olika ansatser för att beakta externa effekter hos närstående i en svensk kontext med hjälp av hypotetiska exempel.

Bakgrund

Prioritering inom svensk sjukvård

Enligt den svenska hälso- och sjukvårdslagen (HSL 2017:30) är målet med hälso- och sjukvården i Sverige en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården. Vidare anges att offentligt finansierad hälso- och sjukvård bör organiseras på ett sätt som främjar kostnadseffektivitet. Alla dessa aspekter finns också representerade i den svenska plattformen för prioritering, som har tagits fram för att vägleda prioritering inom hälso- och sjukvården (15). Plattformen bygger på tre etiska principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen.

TLV tillämpar principerna från den etiska plattformen vid beslut om huruvida ett läkemedel ska ingå i högkostnadsskyddet eller inte (16). Läkemedelsföretag ansöker om att få in sina produkter i förmånssystemet genom att skicka in en ansökan som beskriver läkemedlets effektivitet och kostnadseffektivitet i jämförelse med de mest relevanta behandlingsalternativen. Ett högre pris för en jämförbar effekt kan accepteras för läkemedel riktade till patienter med svårare sjukdom och som anses ha ett större behov. Vidare ska myndigheten säkerställa att besluten fattas med respekt för alla individers lika värde och oberoende av personliga egenskaper och funktioner.

Ekonomiska utvärderingar som beslutsunderlag inom hälso- och sjukvården

Det finns olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar som kan användas för att informera beslutsfattare inför resursallokeringsbeslut när det finns begränsade resurser (17). I dessa hälsoekonomiska utvärderingar jämförs vanligtvis en intervention med ett relevant jämförelsealternativ för att avgöra om interventionen är kostnadseffektiv. En typ av ekonomisk utvärdering som ofta används inom hälso- och sjukvården är kostnadseffektivitetsanalys. I denna typ av analys divideras den inkrementella kostnaden (skillnaden i kostnader mellan interventionen och jämförelsealternativet) med den inkrementella effekten (skillnaden i effekter mellan interventionen och jämförelsealternativet) för att beräkna en kostnad per effekt. Denna kvot kallas *inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER)* och uttrycker hur mycket det kostar att uppnå en extra effektenhet:

$$ICER = \frac{\text{Kostnad}_{\text{int}} - \text{Kostnad}_{\text{jmf}}}{\text{Effekt}_{\text{int}} - \text{Effekt}_{\text{jmf}}}$$

Effekten kan mätas i olika enheter, exempelvis i mått av blodtryckssänkning, dagar av sjukdom eller levnadsår (17). TLV rekommenderar dock en specifik typ av

kostnadseffektivitetsanalys, där effekten mäts i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) (3). Denna typ av ekonomisk utvärdering kallas ibland också för kostnadsnyttoanalys. Fördelen med att använda QALY som effektmått är att vinster i överlevnad och hälsorelaterad livskvalitet kan kombineras i ett enda mått.

Ekonomiska utvärderingar kan göras utifrån olika perspektiv, beroende på vem det är som ska använda utvärderingen för beslut (17). Perspektivet beskriver vilka kostnader och effekter som bör ingå i analysen. I ett samhällsperspektiv bör till exempel alla resurser som används inom samhället inkluderas. Ett annat vanligt förekommande perspektiv inom hälsoekonomiska utvärderingar är hälso- och sjukvårdsperspektivet, där endast kostnader och effekter inom hälso- och sjukvården ska ingå. TLV tillämpar ett samhällsperspektiv men rekommenderar att resultatet av utvärderingarna presenteras både med och utan indirekta kostnader såsom produktionsbortfall. Detta beror på att inkluderingen av produktionsbortfall i analyserna ansetts stå i strid med människovärdesprincipen i den etiska plattformen eftersom grupper som inte antas bidra till produktion på arbetsmarknaden kan komma att diskrimineras (18). Liknande farhågor har tagits upp när det gäller att inkludera externa effekter hos närstående (5).

För att avgöra om behandlingar ska ingå i högkostnadsskyddet eller inte behövs det någon form av tröskelvärde avseende vad som bedöms som kostnadseffektivt. Helst bör denna tröskel representera alternativkostnaden, dvs värdet av bästa alternativa användning av resurserna. Med en begränsad hälso- och sjukvårdsbudget skulle ett beslut om finansiering av en ny behandling kunna få till följd att någon annan behandling som redan tillämpas i hälso- och sjukvården inte längre finansieras. Med ett bredare samhällsperspektiv borde tröskelvärdet representera alternativkostnaden för de använda resurserna generellt, antingen vad gäller annan sjukvård eller eventuellt för skattepengar generellt. Det finns i Sverige idag inga uttalade gränser för vad som anses som kostnadseffektivt, men baserat på beslut från TLV mellan åren 2005 och 2011 har Svensson och medarbetare (2015) (19) visat att gränsen ligger mellan 700 000 kronor och 1 220 000 kronor utifrån olika svårighetsgrader för tillståndet som behandlas. De studier som gjorts av alternativkostnaden i form av värdet av förlorad hälsa har generellt värden under 500 000 kronor per vunnet QALY (20, 21). De tröskelvärden som appliceras i Sverige har dock svag koppling till den faktiska alternativkostnaden, och de är mer att betrakta som en accepterad praxis. Genom att tröskelvärdet dessutom varierar utifrån hälsotillståndets svårighetsgrad påvisar det att samhällsekonomisk optimalitet inte är det enda målet. Således accepteras lägre effekter i utbyte mot en jämnare fördelning av hälsan, vilket är i linje med den etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

Litteraturöversikt

Metod för litteraturöversikt

För att besvara forskningsfrågorna i projektet gjordes en sökning efter relevant litteratur inom det hälsoekonomiska området. Sökningen gjordes i databasen PubMed den 16:e augusti 2021 med hjälp av ett sökfilter. Sökfiltret innehöll söktermer som skulle fånga publikationer som nämnde närstående i kontexten hälsoekonomiska utvärderingar. Av den anledningen ingick ett sökblock med olika begrepp för att benämna närstående och ett sökblock för att benämna ekonomiska utvärderingar. Sökfiltret togs fram med hjälp av en informationsspecialist och presenteras nedan:

(significant other[tiab] OR spillover[tiab] OR informal care*[tiab] OR family[mh] OR "child's caregiver"[tiab] OR relatives[tiab] OR household[tiab])*

och

("economic evaluation"[tiab] OR "economic analy"*[tiab] OR "cost analy"*[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost benefi*t"[tiab] OR "cost utilit"*[tiab])*

Sökningen begränsades till åren 2000–2021 då majoriteten av de relevanta publikationerna inom området bedömdes ha publicerats inom denna tidsperiod och äldre relevanta publikationer bedömdes kunna identifieras via de inkluderade publikationernas referenslistor. Två oberoende granskare (AS och BS) bedömde studiernas relevans genom att granska publikationernas titlar och sammanfattningar i verktyget Rayyan. För att bedömas som relevanta krävdes att publikationerna inkluderade resonemang om effekter på hälsa och/eller livskvalitet hos närstående i relation till hälsoekonomiska utvärderingar. Publikationerna kunde innehålla såväl teoretiska resonemang som empiriska resultat. Publikationer som endast nämnde effekter på närstående i termer av kostnader exkluderades. Dubletter, konferensbidrag och studieprotokoll exkluderades också. Granskningen gjordes oberoende utan att granskarna såg varandras bedömningar. När båda granskarna bedömt alla publikationer stängdes blindningen av och de publikationer som bedömts olika diskuterades gemensamt. Alla inkluderade studier lästes i fulltext och ytterligare publikationer inkluderades vid genomgång av inkluderade studiers referenslistor.

Vidare gjordes en sökning efter olika HTA-organisationers riktlinjer för hur externa effekter hos närstående bör beaktas. HTA-organisationerna identifierades genom en sammanställning på ISPORs hemsida (22) samt genom en rapport publicerad av European Network for Health Technology Assessment (23). Rekommendationer från Australien, Kanada och europeiska organisationer inkluderades sedermera i rapporten.

Resultat från litteraturoversikt

Sökningen identifierade 1 906 potentiellt relevanta publikationer. Av dessa var 44 dubletter och togs bort innan relevansgranskningen startade. Ytterligare 1 742 av de 1862 kvarvarande publikationerna exkluderades då de inte bedömdes vara relevanta för översiktens frågeställningar. Totalt granskades 120 publikationer i fulltext. I granskningen ingick även att granska publikationernas referenslistor för att identifiera andra relevanta publikationer. I nedanstående översikt presenteras de mest relevanta publikationerna för rapportens frågeställningar. Översikten är inte nödvändigtvis heltäckande men presenterar de resonemang och resultat som bedömts som mest relevanta utifrån varje frågeställning. Nedan presenteras innehållet i publikationerna inom ett flertal tematiska områden. I det första avsnittet ges en bakgrund till vad externa hälsoeffekter hos närstående är och hur de beskrivs i litteraturen. I nästa avsnitt presenteras de argument för och emot att beakta externa effekter hos närstående i hälsoekonomiska analyser som nämns i litteraturen. Vidare beskrivs möjliga ansatser för att beakta externa effekter i relation till hälsoekonomiska analyser utifrån den teoretiska såväl som den empiriska litteraturen. I avsnittet ingår även en beskrivning av olika metodologiska avvägningar och en presentation av olika HTA-organisationers riktlinjer för hur externa effekter hos närstående bör hanteras. I avsnittet därefter beskrivs hur inkludering av externa effekter av närstående har påverkat resultat från hälsoekonomiska utvärderingar. Slutligen beskrivs instrument som kan användas för att mäta externa effekter hos närstående.

Externa effekter (spillover effects) hos närstående som följd av hälso- och sjukvårdsinsatser

För att ge en bakgrund till vad som ingår i begreppet externa effekter hos närstående fokuserar nedanstående avsnitt på hur dessa effekter beskrivs i litteraturen, hur effekterna kan klassificeras, och faktorer som kan påverka relationen mellan patienters och närståendes hälsa.

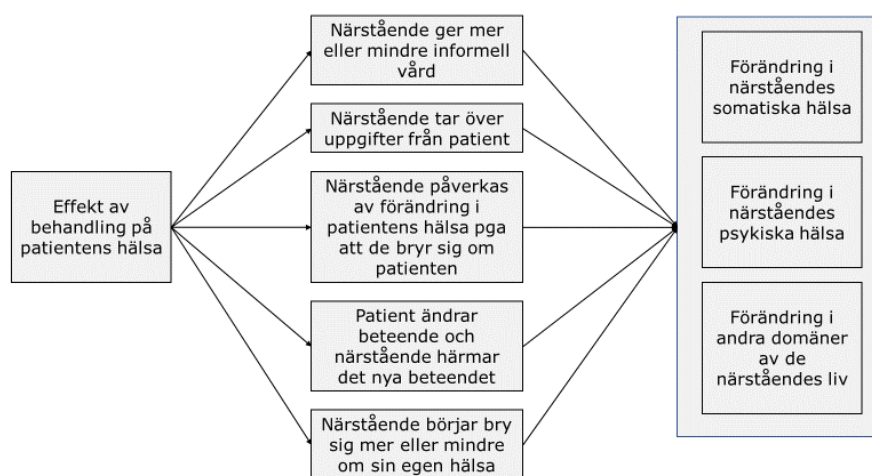
Kort historik

I litteraturen nämndes externa effekter på närstående i relation till hälsoekonomiska utvärderingar redan i texter på 1970- och 1980-talet (24-26). De flesta publikationer refererar emellertid tillbaka till 1996 då US Panel on Cost Effectiveness rekommenderade att hälsoeffekter, inte bara hos de direkta mottagarna av en medicinsk behandling, men också hos närstående, borde ingå i hälsoekonomiska analyser som görs ur ett samhällsperspektiv (27). Begreppet *spillover effects* (externa effekter) nämndes i det här sammanhanget en av de första gångerna i en studie av Basu och Meltzer 2005 (28). Studien av Basu och Meltzer innehåller en teoretisk analys av hur nyttan (utility) för en familj med två personer påverkas av en behandling. Analysen utgår från en kollektiv mikroekonomisk modell i vilken en familjs totala nytta av en behandling består av tre komponenter. Den första består av den direkta effekten på patientens nytta, dvs. effekten på patientens hälsostatus och överlevnad. Det är den del som vanligtvis inkluderas i hälsoekonomiska analyser och som endast tar hänsyn till effekten på patientens hälsa. En annan del består av effekten av behandlingen på den närståendes nytta som en konsekvens av patientens ökade överlevnad och hälsostatus.

Effekten på närstående kan vara både positiv och negativ, beroende på om patientens hälsa och överlevnad förbättras eller om behandlingen leder till biverkningar. Den tredje komponenten består av patientens nytta av att ha en närstående att dela sitt liv med¹. Resonemanget bakom den tredje komponenten bygger på antagandet att patienten har nytta av att dela sitt liv med en närstående och att en ökad överlevnad skulle innebära att patienten under en längre tid kan spendera tid med sin närstående. Det är den andra och tredje delen som tillsammans utgör det som Basu and Meltzer benämner spillover effects. Den tredje delen diskuteras emellertid sällan i den övriga hälsoekonomiska litteraturen.

Klassificering av externa effekter hos närstående

Utifrån litteraturen har ett flertal olika externa effekter hos närstående identifierats (se Figur 1).



Figur 1. Modell som beskriver hur förändringar i patienters hälsa kan påverka närstående

Brouwer och medarbetare har presenterat ett ramverk för externa effekter hos närstående där effekterna delas in i två olika kategorier; vårdgivareffekten och familjeeffekten (se Tabell 1) (8, 29, 30). Vårdgivareffekten avser effekten av att vårda (caring for) någon som är sjuk, det vill säga hur den närstående påverkas av att ge informell vård. Effekten uppstår hos personer som ger informell vård, oavsett vad de har för relation till patienten. Vårdgivareffekten inkluderar också effekten av att närstående kan behöva ta över uppgifter från den individ som är sjuk för att få familjen att fungera. Det kan handla om att en förälder i en relation där båda föräldrarna tidigare delat på ansvaret för barnen behöver ta ett större ansvar under den tid som partnern är sjuk (31).

I den hälsoekonomiska litteraturen beskrivs vårdgivareffekten ofta i negativa termer som en emotionell och fysisk börda som kan resultera i försämrad livskvalitet och en högre mortalitetsrisk (32, 33). Den informella vården beskrivs påverka de närstående genom att de

¹ I artikeln beskrivs detta som nyttan av att vara gift.

behöver offra tid och utföra otrevliga/obehagliga aktiviteter men också genom fysiska och känslomässiga påfrestningar och social isolering (30). Den emotionella påfrestningen beskrivs som en känsla av att vara överväldigad, instängd, arg, ängslig och/eller sliten mellan att ge vård och andra ansvarsområden (33). Att släppa ansvaret för informell vård beskrivs också kunna vara associerat med lättnad (31). Dock nämns även positiva vårdgivareffekter kopplade till kamratskap (companionship), en känsla av belöning/tillfredställelse (rewarding/fulfillment), glädje, plikt-känsla/känsla av skyldighet, förbättrade relationer, ömsesidigt beroende, meningsfullhet och att ha mer tid för varandra (34, 35).

Familjeeffekten hänvisar istället till effekten på den egna hälsan av att bry sig om (caring about) andra människor, det vill säga den direkta påverkan av en patients hälsa på den närståendes välbefinnande. Familjeeffekten är närvarande oavsett om den närstående ger informell vård eller inte, och kan presenteras som bland annat ångest och oro (8). Även sorgen av att förlora en närstående kan ingå i familjeeffekten (31). Eftersom både vårdgivareffekten och familjeeffekten är närvarande hos närstående som ger informell vård kan det vara svårt att särskilja dessa två från varandra. Båda har emellertid visats ha oberoende samband med hälsa hos informella vårdgivare (8).

I en amerikansk kvalitativ studie studerades hur närstående påverkades av patienters sjukdom beroende av huruvida de närstående var primära vårdgivare eller inte (36). Studien inkluderade 49 närstående till patienter med depression, artrit, cancer, alzheimer/demens och cerebral pares. Det bör dock noteras att även de som inte var primära vårdgivare rapporterade att de hade ansvar för viss omvårdnad. I båda grupperna beskrev deltagarna att deras liv påverkades inom tre övergripande områden; somatisk hälsa, psykisk hälsa och icke-hälsorelaterade domäner. Majoriteten av deltagarna i båda grupperna rapporterade effekter på generell känslomässig hälsa och generella dagliga aktiviteter. Effekten på generell känslomässig hälsa beskrevs som stress/ångest, oro/rädsla, en känsla av hjälplöshet, ledsamhet/depression, frustration/otållighet och förbittring. De närstående som inte var primära vårdgivare rapporterade något mer oro och rädsla men mindre stress/ångest och ledsamhet/depression än de som var primära vårdgivare. En minoritet i båda grupperna rapporterade somatiska effekter men det var endast de som var primära vårdgivare som rapporterade trötthet (fatigue) och/eller aptitlöshet. Inom de icke-hälsorelaterade områden rapporterade båda grupperna en vårdgivarbörda men även effekter på arbete, ekonomi, sociala aktiviteter samt aktiviteter med den sjuke, kyrkbesök, begränsning till hemmet och egenvård. De närstående som var primära vårdgivare rapporterade dock oftare effekter på ekonomi. Alla effekter på somatisk hälsa, psykisk hälsa och de icke-hälsorelaterade domänerna utom egenvård beskrevs som negativa. Dock beskrevs också effekterna minska över tid, till exempel på grund av en förbättrad relation med patienten och en ökad förståelse.

Bhadhuri och medförfattare föreslår ytterligare en kategori av externa effekter som genereras av förändrade hälsobeteenden (se Tabell 1). Det handlar om att närstående kan påverkas av patienters förändrade hälsobeteende och imitera detta beteende (37, 38). Till exempel kan ett förändrat beteende när det gäller rökning eller träning hos patienter inspirera närstående till att

även de förändra sina rökning- eller träningsvanor (39). Genom att imitera beteendet kan de närståendes hälsa också förbättras (eller försämrats) som en konsekvens av det förändrade beteendet. Wittenberg och medförfattare (36) beskriver en liknande med inte identisk effekt som är att närstående börjat ge mer uppmärksamhet till sitt eget mående på grund av att de haft en nära anhörig som varit sjuk. De närstående som deltog i studien beskrev till exempel att de var mer motiverade att använda solskyddsprodukter som en konsekvens av att en förälder drabbats av hudcancer eller att de fokuserade mer på sitt eget välmående som en reaktion på att en partner drabbats av Alzheimer sjukdom och blivit mer beroende av stöd. Att lägga mindre tid på sin egenvård, på grund av en närståendes behov av omvårdnad, rapporterades endast hos de som var primära vårdgivare. I nedanstående tabell (Tabell 1) summeras de externa effekter hos närstående som nämnts i litteraturen. Det bör beaktas att det inom den här rapporten inte gjorts någon genomgång av det vetenskapliga stödet för dessa effekter. Tabellen bör därför endast tolkas som att den beskriver potentiella externa effekter hos närstående.

Tabell 1. Sammanfattning av potentiella externa effekter hos närstående

	Vårdgivareffekten	Familjeeffekten	Ändrat hälsobeteende
Somatisk hälsa	Generell fysisk hälsa, fysisk börda, högre mortalitetsrisk, fysisk smärta, sömnsvårigheter, trötthet (fatigue), aptitlöshet	Fysisk smärta, sömnsvårigheter	Förändrad fysisk hälsa via imitation av patienters beteende eller förändring i uppmärksamhet på egenvård
Psykisk hälsa	Generell mental hälsa, generell känslomässig hälsa, stress/ångest, oro/rädsla, hjälplöshet, ledsamhet/depression, frustration/otålighet, social isolering, känsla av belöning/ tillfredställelse, glädje, kamratskap, pliktkänsla/känsla av skyldighet, förbättrade relationer, ömsesidigt beroende, meningsfullhet, mer tid för varandra, lättnad	Generell mental hälsa, Stress/ångest, oro/rädsla, hjälplöshet, sorg, ledsamhet/depression, frustration/otålighet	Förändrad psykisk hälsa via imitation av patienters beteende eller förändring i uppmärksamhet på egenvård
Icke-hälsorelaterade domäner	Vanliga aktiviteter, att ge vård, arbete, ekonomi, sociala aktiviteter, kyrkobesök, begränsad till hemmet, minskning i tidigare aktiviteter tillsammans med patienten, sexuell intimitet	Vanliga aktiviteter, arbete, ekonomi, sociala aktiviteter, kyrkobesök, vara begränsad till hemmet, minskning i aktiviteter tillsammans med patienten, sexuell intimitet	Förändring i icke-hälsorelaterade domäner via imitation av patienters beteende eller förändring i uppmärksamhet på egenvård

Samband mellan externa effekter hos närstående, patienters hälsotillstånd och relationen mellan patient och närstående

Flera av studierna som identifierats i kunskapsöversikten visar att det finns ett samband mellan patienters hälsa och de närståendes hälsa (8, 30, 36). Sambandet kan emellertid påverkas av patientens diagnos eller tillstånd (36, 40), samt av relationen mellan patient och närstående (36, 41).

I studien av Wittenberg och medförfattare som beskrivs ovan visades till exempel att patienternas olika diagnoser påverkade närstående på olika sätt (36). Påverkan på emotionell

hälsa och dagliga aktiviteter rapporterades av majoriteten av deltagare oberoende av diagnos. Däremot rapporterade till exempel närstående till patienter med Alzheimers/demens färre somatiska effekter, medan föräldrar till barn med cerebral pares rapporterade en större effekt på somatisk hälsa. Närstående till patienter med depression rapporterade också påverkan på flera dimensioner av psykisk hälsa (generell mental hälsa, stress/ångest, oro/rädsla, ledsamhet/depression) än övriga grupper.

I en studie av hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med bieffekter av meningit och deras informella vårdgivare visade Al-Janabi och medarbetare att effekten på närstående kan skilja sig åt beroende av patientens tillstånd (42). Resultaten från studien indikerar också att de tillstånd som påverkar patienternas hälsorelaterade livskvalitet mest inte behöver vara de tillstånd som påverkar vårdgivarnas hälsorelaterade livskvalitet mest. Hälsorelaterad livskvalitet mättes i studien med EQ-5D-5L för både patienter och närstående. För patienterna var amputation det tillstånd som hade den största genomsnittliga påverkan (-0,23), följt av beteendeproblem (-0,11) och milda eller medelsvåra inlärningssvårigheter (-0,04). För vårdgivare hade patienternas beteendeproblem i stället större påverkan på deras hälsorelaterade livskvalitet (-0,03) än om patienterna hade varit med om en amputation (-0,01).

Relationen mellan patient och närstående har av flera författare också beskrivits vara en viktig faktor för hur de närstående påverkas av patientens hälsa (36, 40, 41). I en studie av Lavelle och medarbetare visades att familjemedlemmar som hade ett barn med cancer, en förälder med artrit, eller ett barn eller förälder med depression skattade sin hälsa som lägre jämfört med de som hade en partner med något av dessa tillstånd (41). I studien rekryterades 1267 vuxna och 102 ungdomar som hade en förälder, maka/Make eller barn i sitt hushåll med en kronisk sjukdom (Alzheimers, artrit, cancer eller depression) (41). Analysen visade att deltagarnas hälsorelaterade livskvalitet skilde sig statistiskt signifikant beroende på relationen för alla diagnoser utom Alzheimers. För diagnoserna artrit, cancer och depression rapporterade deltagarna som hade en sjuk förälder genomgående större externa effekter jämfört med de som hade en sjuk partner, likaså de som hade ett sjukt barn med cancer och depression. Skillnaden observerades även när analysen justerades för vårdgivaransvar och patientens hälsostatus, förutom i diagnosen cancer.

Wittenberg och medförfattare undersökte mer specifikt hur olika domäner av hälsa påverkades av relationen mellan den sjuke och den närstående (36). Till exempel beskrev ungdomar med sjuka föräldrar påverkan på färre domäner av deras hälsa jämfört med vuxna med andra relationer till patienter. Majoriteten av tonåringarna rapporterade effekt på emotionell hälsa och ledsamhet/depression men ingen av dem rapporterade påverkan på somatiska domäner. Vuxna med sjuka barn rapporterade i störst utsträckning externa effekter inom generell fysisk och psykisk hälsa, smärta, stress/ångest och begränsning till hemmet. De rapporterade även problem med sömnsvårigheter, dagliga aktiviteter och omvårdnad. Majoriteten rapporterade att deras liv centrerades runt barnets sjukdom och vissa hittade mening genom detta fokus. Vuxna med sjuka partners upplevde externa effekter i alla

domäner som rapporterats i studien. Vanligast var påverkan på emotionell hälsa, oro/rädsla och ledsamhet/depression, samt icke-hälsorelaterade utfall såsom dagliga aktiviteter, omvårdnad och ekonomi. Även positiva externa effekter rapporterades av vuxna med sjuka partners, såsom ökat fokus på det egna välmående och en förbättrad relation. Vuxna med sjuka föräldrar hade liknande upplevelser som vuxna med sjuka partners. Dock rapporterade de färre problem med somatisk hälsa, dagliga aktiviteter och ekonomi.

Argument för och emot att ta hänsyn till externa effekter hos närstående

I det här avsnittet sammanfattas de argument för och emot att beakta externa effekter hos närstående som beskrivs i den hälsoekonomiska litteraturen (Tabell 2). Det förekommer flera argument för att inkludera externa effekter hos närstående i hälsoekonomiska utvärderingar. Flera författare har emellertid också uttryckt oro för konsekvenserna av att beakta dessa effekter i beslutsfattande och prioriteringar inom hälso- och sjukvård och beskrivit svårigheter med att mäta dessa effekter på ett trovärdigt sätt.

Externa effekter hos närstående är reella effekter

Ett vanligt förekommande argument för att inkludera externa effekter hos närstående i ekonomiska utvärderingar är att effekterna på närstående är reella effekter som bör inkluderas om de betraktas som relevanta ur beslutsfattarnas perspektiv. Att inte ta med dessa effekter vore detsamma som att säga att de inte har något värde, vilket kan leda till en suboptimal allokering av resurser och en sämre hälsa i befolkningen (9, 43, 44).

I utvärderingar som görs ur ett samhällsperspektiv inkluderas alla relevanta kostnader och konsekvenser oberoende av vem som dessa faller på (17). Det innebär att alla kostnader och konsekvenser relaterade till en insats bör inkluderas även om dessa kostnader eller konsekvenser inte uppstår hos de patienter som utgör insatsens målgrupp utan hos deras närstående (8, 13, 27, 28, 30, 44). Följaktligen kan både kostnader relaterade till den tid som ägnas åt informell vård och effekter på närståendes livskvalitet inkluderas så länge det inte leder till dubbelräkning. Till exempel skriver Basu och Meltzer att alla effekter hos alla individer bör inkluderas för att erhålla den sociala nyttan av hälsa, även om dessa effekter inträffar hos individer bortom de närmaste familjemedlemmarna (28). Ett annat exempel är US Panel on Cost Effectiveness som redan år 1996 rekommenderade att hälsoeffekter, inte bara hos de direkta mottagarna av en medicinsk behandling, men också hos närstående, bör ingå i hälsoekonomiska analyser som görs ur ett samhällsperspektiv (27).

I ekonomiska utvärderingar med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv är det kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården som bör inkluderas. Kostnaderna för den tid som närstående avsätter till informell vård ingår generellt inte i hälso- och sjukvårdsperspektivet eftersom det är kostnader som inte ligger inom hälso- och sjukvårdens budget. Det har dock argumenterats för att externa hälsoeffekter hos närstående bör beaktas i ekonomiska utvärderingar som har den offentligt finansierade sjukvårdens perspektiv (13, 37, 42, 44, 45). I en uppdaterad version av rekommendationerna från US Panel on Cost

Effectiveness 2017 förtydligades också att externa effekter hos närstående bör ingå även i analyser med ett hälso- och sjukvårdsperspektiv (46). Om huvudsyftet med dessa analyser är att maximera hälsan i befolkningen givet en specifik hälso- och sjukvårdsbudget kan alla effekter på befolkningens hälsa anses vara relevanta (29, 44). Det borde alltså inte spela någon roll vems hälsa som förbättras så länge det är en förbättring i hälsa. Till exempel skriver Poley och medförfattare att om förbättring av hälsorelaterad livskvalitet är ett viktigt mål för hälso- och sjukvården bör inte bara de förändringar i hälsorelaterad livskvalitet som uppstår hos patienter inkluderas, utan även de som uppstår hos deras vårdgivare och kanske även hos andra personer i patienternas sociala nätverk (47).

Effekter på närstående beaktas när de närstående är interventionens målgrupp

Ett annat argument för att inkludera externa effekter hos närstående är att effekter på närståendes räknas med när en intervention riktar sig primärt till närstående (9). Interventioner som primärt riktar sig till närstående erbjuds och finansieras idag och för dessa interventioner är effekterna på närstående självklart centrala. Det kan till exempel handla om samtalsgrupper, information, eller avlösning via hemtjänst, korttidsboende och bostadsanpassningar (48). Att då inte beakta/värdera dessa effekter när de uppstår som en bieffekt av en intervention som riktar sig till patienter kan betraktas som inkonsekvent. Å andra sidan skulle det också kunna argumenteras för att det finns en skillnad mellan direkta effekter och externa effekter. Så länge inte de externa effekterna inkluderas varken vid utvärdering av en intervention primärt riktad till närstående eller primärt riktad till patienter så behöver inte detta vara inkonsekvent.

Risk för oönskade effekter på fördelningen av hälsa

Det vanligaste argumentet mot att inkludera externa effekter hos närstående i ekonomiska utvärderingar är relaterat till de konsekvenser som det skulle få för fördelningen av hälso- och sjukvård om dessa ekonomiska utvärderingar används som underlag för beslut om allokering av resurser (28, 37, 49). Basu och Meltzer betonade vikten av att inkludera externa effekter hos närstående för att fullt ut ur ett samhällsperspektiv återspegla kostnader och fördelar med hälso- och sjukvårdsinsatser. De menade dock också att det finns etiskt problematiska konsekvenser av att inkludera dessa effekter för fördelningen av hälsa (28). Basu och Meltzer citerar bland annat Nord och medarbetare när de poängterar att samhället kan vara berett att göra vissa uppoffringar i den totala produktionen av hälsa (eller nytta) för att säkerställa en jämlik eller rättvis fördelning av hälsa (50). Som exempel ställer de frågan om vi vill värdera hälsa hos gifta personer eller hos personer som har många barn högre än hos de som är ensamstående och/eller inte har barn. Som en lösning föreslår de att använda viktade genomsnittliga värden för sannolikheten att vara gift och familjestorlek när dessa effekter ingår i ekonomiska utvärderingar och att inte låta policy-rekommendationer påverkas av civilstånd. Om vissa sjukdomar drabbar personer med ett lägre genomsnittligt antal familjemedlemmar skulle dock fördelningen av hälso- och sjukvård kunna styras till fördel mot de sjukdomar som drabbar personer med fler närstående. Enligt författarna skulle då användningen av de *equity weights* som föreslagits av andra författare (50-52) vara en lösning för att hantera oönskade fördelningsmässiga konsekvenser av QALY-maximering. Ett annat

förslag är att endast inkludera externa effekter hos närstående vid allokering av resurser inom en viss sjukdomsgrupp.

Som svar på resonemangen om att beaktandet av externa effekter hos närstående skulle leda till en ojämlikhet mellan patienter argumenterar Brouwer för att det i stället skulle kunna leda till en ojämlikhet på befolkningsnivå att inte beakta dessa effekter (44). Som ett exempel tar han informella vårdgivare som avsatt del av sin tid, och kanske även offrat sitt välmående och sin hälsa, för att hjälpa patienter. Att då inte beakta dessa personers hälsa vid beslut om olika interventioner som kan påverka dem menar Brouwer skulle vara orättvist. Han breddar även resonemanget till att inkludera familjemedlemmar och frågar sig varför det skulle vara mer rättvist att inte beakta att vissa sjukdomar som till exempel innebär mentala hälsoproblem skulle kunna ha större påverkan på närstående än andra sjukdomar. Dixon och Round för ett relaterat resonemang om att inkludering av externa effekter hos närstående i hälsoekonomiska utvärderingar skulle leda till att medborgarnas hälsa (i exemplet QALYs) behandlas lika men att vi samtidigt inte längre behandlar patienters hälsa likvärdigt (53). Fokuset på hela befolkningens hälsa skulle bidra till en maximering av hälsa utifrån ett samhällsperspektiv. Däremot skulle det vara ett steg bort från den patient-centrerade hälso- och sjukvård som tillämpas i många länder och inte gå i linje med en allokering av resurser mot de som har störst behov.

Dixon och Round skriver vidare att inkludering av externa effekter hos närstående i ekonomiska utvärderingar kan leda till beslut som på sikt kan leda till sämre hälsa hos patienter (53). Som exempel beskriver de en behandling av ett livshotande tillstånd hos en äldre person som får informell vård. Behandlingen kan förlänga livet på personen men leda till allvarlig funktionsnedsättning och livslånga behov av informell vård. Behandlingen leder på så sätt till att patienterna lever längre men att de närstående får en sämre självskattad hälsa än innan. Eftersom det vore inkonsekvent att endast inkludera externa effekter hos närstående när det är till fördel för en behandling bör denna negativa effekt av behandlingen räknas med i en ekonomisk utvärdering om externa effekter hos närstående ska beaktas. För en behandling som ligger precis under tröskelvärdet för vad som betraktas som kostnadseffektivt när externa effekter hos närstående inte inkluderas skulle det kunna leda till att behandlingen inte betraktas som kostnadseffektiv när dessa externa effekter inkluderas. Alltså skulle inkluderingen av externa effekter hos närstående kunna leda till att patienter blir nekad en behandling på grund av att man inte vill undvika en ökad börda för deras närstående. Al-Janabi och medarbetare (43) nämner också de etiska och praktiska svårigheterna med att erbjuda (eller neka) patienter en intervention som skulle förbättra (eller försämra) de närståendes situation men försämra (eller förbättra) patienternas hälsa och skriver att en mer ingående analys av detta behövs.

Bhadhuri och medförfattare menar emellertid att det än så länge är oklart vilka fördelningsmässiga konsekvenser som skulle uppstå om externa effekter av närstående skulle inkluderas i en större grad (37). Författarna illustrerar detta genom två exempel på hur externa effekter hos närstående kan få en mer eller mindre viktig roll för interventioner riktade till

äldre och personer med psykiska sjukdomar. Äldre beskrivs som frekventa mottagare av informell vård samtidigt som de är mer benägna att bo ensamma än yngre individer. Likaså kan psykiska tillstånd resultera i relativt stora externa effekter hos närstående samtidigt som många individer med psykisk ohälsa kanske inte har en nära kontakt med sin familj.

Relaterat till oron för negativa effekter på fördelningen av hälsa som har presenterats ovan har flera författare framhåvt att vilka effekter och utfall som bör inkluderas i utvärderingen beror på syftet med analysen. Om den ekonomiska utvärderingen görs i ett rent beskrivande syfte för att visa hur hälsa kan maximeras menar författarna att alla relaterade kostnader och effekter bör inkluderas (42, 49). Om analysen däremot görs för att informera beslut om allokering av resurser menar McCabe att endast kostnader och effekter som är relevanta för beslutsfattaren bör inkluderas eftersom inkludering av andra kostnader och fördelar kan leda till oavsiktliga effekter på fördelningen av hälsa och tillgång till hälso- och sjukvård (49). I linje med detta föreslår Al-Janabi och medförfattare att externa effekter på närstående inkluderas både vid sidan av effekterna på patienternas hälsa och i aggregerad form, för att tillåta att beslutsfattare med olika normativ utgångspunkt ska kunna ge externa effekterna hos närstående olika vikt (42).

McCabe menade också att vi bör vara försiktiga med att lägga till externa effekter hos närstående då han menar att det skulle förvärra en redan betydande orättvisa för dem som bär alternativkostnaden för beslut om finansiering. Hans argument är att vi inte känner till egenskaperna hos de patienter för vilka behandling inte längre kan erbjudas vid ett positivt finansieringsbeslut och därför inte kan ta hänsyn till hur deras närstående påverkas på ett korrekt sätt. Han menar därför att HTA-organisationer som fattar beslut för och emot vissa interventioner på det sättet kan missa att beakta perspektivet av de som kan komma att skadas av ett positivt finansieringsbeslut (49). Argumenten av McCabe bemöts i en kommentar av Brouwer där han skriver att beslutsfattare borde vilja få information om alla konsekvenser för kostnader och intäkter när de fattar beslut och att vi sällan vet vilka interventioner som ersätts av de nya även när vi endast beaktar patienteffekter (44).

Risk för dubbelräkning

En ytterligare aspekt som kan betraktas som ett argument för att inte inkludera externa hälsoeffekter hos närstående är risken för dubbelräkning (13). Dubbelräkningen kan dels uppstå om effekten på närstående räknas med i både kostnader och effekter kopplade till informell vård men också om patienterna redan beaktar effekterna på sina närståendes när de skattar sin egen hälsorelaterade livskvalitet och tvärtom. Den första typen av dubbelräkning kan till exempel uppstå om det för en behandling som ökar patienters hälsa räknas med en minskad kostnad för informell vård och samtidigt räknas med en minskad börda av informell vård för närstående på effektsidan. Om den minskade informella vården leder till en minskad frånvaro i arbete kan det innebära en inkomstökning som i sin tur kan påverka de närståendes livskvalitet positivt. Om minskningen i tid för informell vård i stället frigör fritid som den närstående kan ägna åt andra aktiviteter är det troligt att även den förändringen kan påverka de närståendes skattning av sin livskvalitet. Risken för dubbelräkning bedöms minska om

minskad produktion på grund av informell vård skattas med alternativkostnadsmetoden och att värdet av fritid endast vägs in på effektsidan (14, 45, 54).

Metodologiska problem relaterade till externa effekter på närstående

Det finns metodologiska svårigheter med att beakta externa effekter hos närstående (6, 55-57). Det gäller framför allt svårigheter med att bestämma hur många och vilka närstående som bör räknas in i de externa effekterna, hur det ska hanteras att effekterna kan variera beroende på egenskaper hos den närstående eller relationen med patienten, samt hur externa effekter kopplade till överlevnadseffekter ska hanteras. Dessa svårigheter beskrivs närmare i ett avsnitt om metodologiska avvägningar senare i rapporten. Det kan argumenteras för att de inte bör påverka synen på huruvida externa effekter hos närstående bör beaktas eller inte. Svårigheterna kan emellertid också ses som ett argument för att det inte skulle gå att inkludera dessa externa effekter på ett trovärdigt sätt och att det därför skulle leda till en ökad godtycklighet.

Tabell 2. Sammanfattning av argument för och emot att beakta externa effekter hos närstående vid beslut om införande av interventioner i hälso- och sjukvården.

Argument för	Argument emot
<ol style="list-style-type: none"> 1. Externa effekter hos närstående är reella effekter och bör inkluderas i ekonomiska utvärderingar med ett samhälls- eller hälso- och sjukvårdsperspektiv om syftet är att maximera hälsan i befolkningen. 2. Det vore inkonsekvent att inte ge någon vikt åt externa effekter hos närstående när de närstående inte är de primära mottagarna av interventionen eftersom effekter hos närstående skulle inkluderas i utvärdering av interventioner primärt riktade till närstående. 3. Det kan betraktas som ojämnt ur ett befolkningsperspektiv att inte beakta effekter på närstående som påverkas av interventioner 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tillstånd som drabbar patientgrupper med fler närstående kan ges högre prioritet. 2. Det kan leda till en omfördelning av resurser från patienter till närstående, vilket kan innebära att patienternas hälsa blir sämre. 3. Det finns en risk för dubbelräkning av effekter på närstående vid inkludering av kostnader och livskvalitetseffekter för informell vård. 4. Det finns metodologiska svårigheter med att inkludera och mäta externa effekter på närstående, vilka kan leda till en ökad godtycklighet

Ansats för att beakta externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel

I nedanstående avsnitt beskrivs hur externa effekter hos närstående kan beaktas vid subvention av läkemedel. Först beskrivs vilka teoretiska ansatser för att beakta externa effekter hos närstående som presenteras i litteraturen. Därefter beskrivs vilka ansatser som använts inom de hälsoekonomiska studier som inkluderat externa effekter hos närstående, viktiga metodologiska avvägningar, samt vad andra HTA-organisationer har rekommenderat.

Teoretiska möjligheter att beakta externa effekter hos närstående

I litteraturen beskrivs flera ansatser för hur man skulle kunna beakta externa effekter på närstående vid beslut eller prioritering inom hälso- och sjukvården. Nedan beskrivs de vanligaste ansatserna för hur de kan inkluderas i en ekonomisk utvärdering eller användas av beslutsfattare utanför den hälsoekonomiska analysen. I samband med att de beskrivs redovisas enkla exempel på hur ansatserna skulle påverka beräkningarna. Vid dessa exempel antas behandling A kosta 100 000 kronor mer än behandling B. Behandling A förväntas dessutom generera 0,08 extra QALY hos patienten och ytterligare 0,05 QALY hos närstående jämfört med behandling B. Tröskelvärde för kostnadseffektivitet sätts till 1 miljon kronor per vunnet QALY.

Multikriterieanalys

I flera publikationer nämns multikriterieanalys (MCDA, *multi-criteria decision analysis*) som en möjlig ansats för att beakta externa effekter på närstående utan att de inkluderas i en ekonomisk utvärdering (31, 58, 59). MCDA används för att ta hänsyn till flera olika aspekter eller attribut avseende en intervention när beslut ska fattas (17). Exempelvis kan de fyra aspekterna *kostnadseffektivitet, svårighetsgrad hos patienterna, andra etiska konsekvenser* samt *externa effekter hos närstående* presenteras var för sig för att sedan vägas samman inför ett beslut. Det finns en mängd olika metoder för att väga samman de olika kriterierna.

Om MCDA skulle användas för att beakta externa effekter hos närstående så ställs inga specifika krav på hur dessa effekter mäts, även om sådana krav går att ställa upp. Det gör samtidigt att det finns risk för att olika metodik används vid olika beslut, något som gör det svårt att vara konsekvent. Med det enkla exempel som redovisades ovan skulle kostnadseffektiviteten för behandling A jämfört med behandling B uttryckas som 1 250 000 kronor per vunnit QALY, vilket i sig inte är kostnadseffektivt givet det tröskelvärde på 1 miljon kronor som sattes upp. Men som en annat kriterium skulle den ökade effekten hos närstående beskrivas som 0,05 QALY eller i mer beskrivande termer. Vad det slutliga beslutet skulle bli är inte möjligt att avgöra utifrån tillgänglig information.

Den additiva modellen

En annan ansats för att beakta externa effekter hos närstående är att kombinera effekterna för patienten med dem för de närstående i en additiv modell och inkludera dem i den hälsoekonomiska utvärderingen (28, 37, 40, 57). Detta är i linje med det tillvägagångssätt som föreslagits av Basu och Meltzer, där externa effekter ingår i nämnaren av kostnadseffektivitetskvoten (28). Det uttrycks som ett tillägg av de närståendes QALYs (som resulterar från interventionen till patienterna) till patienters QALYs (som resulterar från interventionen). För att effekterna hos patienter och närstående ska kunna adderas bör de ha mätts med samma utfallsmått. Om QALYs används som utfallsmått bör samma instrument användas för att skatta patienternas och de närståendes hälsorelaterade livskvalitet. För att räkna ut en ICER med QALYs som utfallsmått för en intervention (int) jämfört med ett jämförelsealternativ (jmf) enligt den additiva modellen kan nedanstående formel användas:

$$ICER = \frac{\text{Kostnad}_{int} - \text{Kostnad}_{jmf}}{\left(QALYs_{int}^{pat} - QALYs_{jmf}^{pat}\right) + \left(QALYs_{int}^{närst} - QALYs_{jmf}^{närst}\right)}$$

Med det enkla räkneexemplet ovan skulle kostnadseffektiviteten för behandling A därmed bli 769 000 kronor (100 000 / 0,13 QALY). Det är dock viktigt att tänka på att det tröskelvärde som används för att avgöra om något är kostnadseffektivt kan behöva justeras, något som inte görs automatiskt med den här ansatsen.

Davidson och Levin introducerade begreppet R-QALYs, vilket kan sägas tillhöra den additiva modellen, där patienters QALYs kombineras med effekten på närståendes QALYs (R-QALY) till följd av patientens hälsotillstånd (13). De föreslår bland annat att använda fördefinierade vikter. Davidson och Levin antog att R-QALY-vikterna påverkas exponentiellt av

svårighetsgraden av patienternas sjukdom eller funktionsnedsättning (13). De antog också att ju högre antal närstående desto större R-QALY. Davidson och Levin nämnde ett försök från NICEs rapport för behandling av Alzheimers sjukdom, där R-QALY-vikter adderades till patienternas QALY-vikt. R-QALY-metodiken kan antingen göras genom att lägga till eller ta bort R-QALY för patientens QALY, så länge det görs på samma sätt för alla behandlingarna i analysen. Om exempelvis patienten har en QALY-vikt på 0,7 under tre år och R-QALY är 0,1 per år så blir total QALY 2,4 (istället för 2,1) om R-QALY adderas till patientens QALY. Om R-QALY istället dras av från patientens QALY blir total QALY 1,8. De prövade även att skatta R-QALY-vikter hos närstående som gav vård och stöd till någon över 65 år och kunde identifiera signifikanta värden (60). Metodiken med R-QALY-vikter skulle också kunna användas av beslutsfattare när externa effekter hos närstående är viktiga men inte ingår i analysen (då mer likt multikriterieanalysen ovan).

Multiplikatormodellen

Al-Janabi och medarbetare har presenterat en annan ansats för att inkludera externa effekter hos närstående i ekonomiska utvärderingar som även justerar alternativkostnaden. I den ansatsen inkluderas externa effekter hos närstående i analysen genom två multiplikatoreffekter: en för hälsoeffekter som genereras av den nya interventionen (som benämns *mi*) och en för hälsoeffekter som ersätts av den nya interventionen (som benämns *md*) (42). Dessa multiplikatoreffekter representerar relationen mellan effekten på patienter och närstående. Det är alltså storleksförhållandet mellan dessa båda multiplikatoreffekter som avgör hur kostnadseffektiviteten förändras av att inkludera externa effekter hos närstående i analysen.

Om man applicerar det enkla exemplet med behandling A och B ovan på denna ansats så behöver man först skatta värdet på de två multiplikatoreffekterna. Värdet på *mi* beror bland annat på hur många närstående som påverkas, men sätts här till 1,56. Det betyder alltså att effekter av en behandling ökar med 56 procent om man även beaktar effekterna hos de närstående. Värdet på *md* kan vara än svårare att bedöma, men har i tidigare exempel skattats till 1,16 (8, 37, 42, 61). Detta värde förväntas alltså motsvara medelvärdet av en behandlings effekter på de närstående. Det innebär att om en behandling slutar att ges kommer värdet av den vara patientens förlorade hälsa ökad med 16 procent. Denna multiplikatoreffekt påverkar alltså det tröskelvärde som används. Sammantaget gör detta att exemplet kan skrivas så här:

$$\frac{\Delta 100000}{\Delta 0,08 \times 1,56} < \frac{1\ 000\ 000}{1,16}$$

Eftersom kostnaden per effekt i ovanstående exempel hamnar under tröskelvärdet innebär det att behandling A anses kostnadseffektiv. Men om skillnaderna mellan de olika multiplikatoreffekterna, *mi* och *md*, varit mindre är det stor chans att den inte ansetts kostnadseffektiv. Multiplikatormetoden påverkas av antalet närstående och den kommer att skilja sig åt mellan olika fall. Vissa hälsotillstånd har en oproportionerligt stor inverkan på familjen. Dessa tillstånd kan resultera i större multiplikatoreffekter på grund av dubbla effekter av fysiskt krävande vård och känslomässig oro för de närstående. Om

multiplikatormodellen ska användas framöver behöver man således ha mer kunskap om storleken på dessa multiplikatoreffekter.

Tidigare tillämpade ansatser för att beakta externa effekter hos närstående

I nedanstående text beskrivs vilka ansatser som använts för att inkludera externa effekter hos närstående i publicerade hälsoekonomiska utvärderingar. Nedanstående text baseras på fyra översikter och en enskild studie.

I en översikt av kostnadseffektivitetsanalyser som gjorts inom technology appraisals (TAs) och utvärderingar av highly specialized technologies (HSTs) som lämnats in till NICE, granskade Pennington hur informella vårdgivares livskvalitet hade inkluderats samt beaktats i utvärderingar och beslut (62). Granskningen identifierade 414 publicerade TA och åtta publicerade HST, varav 73 av dessa innehöll orden “carer” eller “caregiver”. Av dessa var det 12 TA och 4 HST som inkluderade informella vårdgivares livskvalitet. I de övriga 46 diskuterades informella vårdgivare men inte i samband med hälsorelaterad livskvalitet.

Alla analyser som ingick i granskningen använde hälsoekonomiska modeller för att simulera patientens upplevelse av en sjukdom och granskningen presenterade de olika tillvägagångssätten som använts för att inkludera informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet. Effekten på informella vårdgivare inkluderades genom att modellera:

- Hälsorelaterad livskvalitet som en funktion av hur allvarlig patientens sjukdom var.
- En reduktion av hälsorelaterad livskvalitet som en funktion av patientens hälsotillstånd.
- Hälsorelaterad livskvalitet som en funktion av den behandling som patienten fick (antingen som ökning eller minskning av livskvalitetsvikter), oberoende av patientens hälsotillstånd.
- En QALY-minskning för familjen om ett barn dog.

Pennington diskuterar att det verkar rimligt att modellera informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet som en funktion av patientens hälsotillstånd. Antagandet att behandling i sig ökar den informella vårdgivarens hälsorelaterade livskvalitet utan att koppla detta till en förändring i patientens hälsa bedöms emellertid vara ett förenklat antagande som inte underbyggs av vetenskapliga studier.

Vanligast var att inkludera en informell vårdgivare i analysen, men en rapport inkluderade tre informella vårdgivare och en annan rapport specificerade inte antalet. Granskningen belyste också brister i hur informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet har inkluderats. Exempelvis har livskvalitetsvikter för informella vårdgivare till patienter med Alzheimers sjukdom använts för multipel skleros, juvenil idiopatisk artrit samt mukopolysackaridos typ IV. Vidare finns det potentiella brister i hur informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet har mätts, värderats och dess geografiska ursprung.

I granskningen drogs slutsatsen att det var relativt ovanligt att inkludera informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet i NICE:s utvärderingar och att det inte tycks finns någon systematik i när det har inkluderats. Data som använts för informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet kom från ett fåtal studier och berörde andra sjukdomar än de som patienterna i utvärderingarna hade. I studierna användes också andra instrument än de som rekommenderas av NICE (EQ-5D). Vidare har reduktionen av informella vårdgivares livskvalitet ibland beräknats genom att jämföra deras hälsorelaterade livskvalitet med full hälsa.

Lavelle och medarbetare undersökte hur externa kostnader och hälsoeffekter inkluderats i pediatrika kostnadsnyttoanalyser (57). Totalt inkluderades 142 studier varav 15 inkluderade externa hälsoeffekter hos informella vårdgivare inom familjen. Den enda typen av externa hälsoeffekter som inkluderades i kostnadseffektivitetskvoten i studierna var QALY-förluster hos en informell vårdgivare, vilket i alla studierna var en förälder. Hälsoeffekter hos syskon eller informella vårdgivare utanför familjen inkluderades inte i någon studie. Vanligaste tillvägagångssättet var att addera den informella vårdgivarens QALY-förlust till patientens QALYs, vilket gjordes i tio av studierna. Två av studierna inkluderade i stället en QALY-förlust som var uträknad med hänsyn till den samlade QALY-förlusten hos patient och informell vårdgivare.

Lin och medarbetare undersökte hur externa kostnader och hälsoeffekter inkluderats i kostnadsnyttoanalyser av interventioner för Alzheimers sjukdom (63). Totalt inkluderades 63 studier och av dessa studier inkluderade 44 antingen externa hälsoeffekter eller kostnader. Två studier inkluderade endast externa hälsoeffekter och tio inkluderade både externa hälsoeffekter och kostnader. Av de tolv studier som inkluderade externa effekter, inkluderade nio studier livskvalitetsvikter från preferensbaserade instrument. De övriga tre studierna använde resultat från instrument som mätte informella vårdgivares hälsa men som inte konverterade resultaten till livskvalitetsvikter. Det var vanligast att inkludera hälsoeffekter från informella vårdgivare som definierades som en familjemedlem (fem studier), följt av make/maka (tre studier), barn (två studier) och annan/ej specificerad person (två studier). Familjemedlemmar som inte gav vård inkluderades inte i någon studie. Vanligaste tillvägagångssättet var att addera en vårdgivares QALY-förlust till patientens värde i nämnaren av kostnadseffektivitetskvoten.

Ytterligare en översikt av Scope och medarbetare syftade till att identifiera alla kostnadsnyttoanalyser som inkluderat externa hälsoeffekter hos informella vårdgivare och familjemedlemmar (56). Översikten identifierade 40 analyser inom bland annat vaccin hos barn, Alzheimers sjukdom, demens, Parkinsons samt sjukdomar i livets slutskede. Av de 40 analyserna inkluderade 29 externa hälsoeffekter (QALY) hos en närstående. Två av dessa analyser inkluderade QALYs hos fyra av patientens närmaste familjemedlemmar medan fem analyser av behandlingar mot barnsjukdomar inkluderade QALYs hos båda föräldrarna. I två av dessa justerades effekten för att ta hänsyn till ensamstående föräldrar. Vidare inkluderade två studier 2,5 informella vårdgivare per patient baserat på studier av familjestorlek och två

studier nämnde inte hur många vårdgivare som inkluderades. Slutligen rapporterades det att fyra av analyserna som inkluderade externa effekter även inkluderade QALYs relaterade till sorg. Källan för data på externa hälsoeffekter varierade mellan studierna. Vissa samlade in data på externa hälsoeffekter direkt i en klinisk studie, andra via en extern studie inom samma eller ett annat sjukdomsområde, och vissa tillämpade godtyckliga justeringar.

I en av studierna som ingick i översikten av Scope och medarbetare illustreras hur det är möjligt att kombinera en additiv ansats med en multiplikatorjustering av tröskelvärdet för vad som betraktas som kostnadseffektivt (56). I studien av Bhadhuri och medarbetare undersöktes hur externa effekter kan inkluderas i en kostnadsnyttoanalys för en beteendeförändrande intervention för personer med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (37). Studien var en randomiserad kontrollerad studie där telefoncoaching jämfördes med vanlig vård hos personer med KOL. Författarna samlade in data på hälsorelaterad livskvalitet med EQ-5D-5L från personerna med KOL och närstående i samma hushåll samtidigt för att uppskatta interventionens effekt på närstående. För att inkludera effekten på närstående i kostnaden per QALY adderades skillnaden i QALY för närstående till skillnaden i QALY för patienter. Tröskelvärdet för att bedöma om interventionen var kostnadseffektiv justerades genom att använda multiplikatormetoden. Multiplikatorn som användes för att justera tröskelvärdet kom från tidigare studier som indikerar att de genomsnittliga externa hälsoeffekterna hos närstående till patienter med kronisk sjukdom motsvarar 16 procent av patienternas hälsoförlust (8, 61).

Metodologiska avvägningar

Oavsett vilken ansats som används för att beakta externa effekter hos närstående finns gemensamma metodologiska avvägningar som behöver göras. Dessa kan verka särskilt viktiga om de externa effekterna hos närstående ska inkluderas i hälsoekonomiska utvärderingar men kan även vara avgörande för hur de externa effekterna beskrivs i en multikriterieanalys.

En av de metodologiska avvägningar som behöver göras är vilka och hur många närstående som bör inkluderas i analysen (9, 28, 43, 64, 65). Det är vanligt att patienter får informell vård från flera närstående (66) och när det gäller sjuka barn är det ofta två föräldrar som påverkas. Det kan även vara andra personer i en persons sociala nätverk som påverkas av att en individ är sjuk. I en studie av Canaway och medarbetare visades att patienter i livets slutskede i genomsnitt hade åtta nära personer i sitt sociala nätverk, varav tre av dessa personer uppskattades vara närmast (67). De som beskrevs som de närmaste personerna var oftast familjemedlemmar men i vissa fall andra personer. Bland de hälsoekonomiska utvärderingar som inkluderat effekter på närstående varierar antalet närstående som inkluderas mellan en och fyra (56). Ju fler närstående som inkluderas desto större blir de externa effekter och desto mer osäkert blir troligtvis underlaget (42, 55, 65). En möjlig lösning är att utgå ifrån ett fastställt antal för alla, till exempel en närstående per patient, eller att bara fokusera på de närstående som ger informell vård. Om inte alla närstående som påverkas av patientens tillstånd eller behandling tas med i analysen ger dock utvärderingen ändå inte en

rättvisande bild av en interventions reella effekter (9), och huvudargumentet för att inkludera dessa effekter kan då tyckas falla.

En annan svårighet är att de externa effekternas omfattning, som tidigare presenterats i rapporten, kan bero av vem den närstående är, den närståendes relation till patienten och dessutom påverkas av den närståendes egen hälsa (36, 41, 47). Det innebär att det kan bli svårt att överföra resultat för externa effekter mellan olika kontexter och patientpopulationer. Till exempel kan det vara svårt att använda uppgifter om hur föräldrar till ett barn med cancer påverkas hälsomässigt för att dra några slutsatser om hur hälsan påverkas hos en person som i stället har en partner som är sjuk i cancer.

Ytterligare en viktig aspekt är hur hälsan hos närstående som förlorat en familjemedlem påverkas av sorg och hur det ska modelleras i hälsoekonomiska analyser (6, 68). Sorg kan vara svårt att inkludera i analysen eftersom det sker efter att patienterna avlidit och hälsoekonomiska utvärderingar vanligtvis har ett tidsperspektiv som endast täcker patienternas levnadslängd (57). Att inkludera externa effekter hos närstående endast under tiden som patienterna lever och bortse från sorg kan få olika konsekvenser beroende på hur detta hanteras i hälsoekonomiska modeller (6). Att till exempel inkludera ett positivt värde för närståendes livskvalitet kopplat till patientens sjukdom så länge patienterna lever men inte när patienterna dör skulle innebära att även de närståendes livskvalitet antas gå ner till en nivå motsvarande att vara död när patienterna dör. Om effekten på närstående i stället inkluderas som en sänkning (disutility) av livskvalitet så länge patienterna lever innebär det att den negativa effekten försvinner när patienterna dör. Sannolikt stämmer inget av dessa två scenarion överens med den verkliga effekten på närstående.

För att effekten av sorg ska inkluderas i en hälsoekonomisk analys baserad på en klinisk studie behöver externa effekter på närstående fortsätta mätas efter att patienterna avlidit. Frågan är då hur länge effekten på hälsorelaterad livskvalitet kan förväntas påverkas av att ett dödsfall sker vid olika tidpunkter och hur länge dessa effekter följaktligen bör mätas. Om analysen bygger på en hälsoekonomisk modell kan det behövas läggas till ett hälsotillstånd för närstående efter att patienternas avlidit samt inkluderas livskvalitetsvikter som representerar hur de närståendes påverkas efter att patienterna gått bort. För att kunna göra det behövs fler studier av hur närståendes hälsorelaterade livskvalitet påverkas av att förlora en närstående. Även om det finns studier som indikerar att sorg kan påverka de närståendes hälsorelaterade livskvalitet är det ännu oklart i vilken utsträckning de utfallsmått som används i hälsoekonomiska analyser fångar påverkan av sorg på livskvalitet (69, 70), speciellt om fokus är på de hälsorelaterade aspekterna av livskvalitet. Frågan om hur sorg ska hanteras i hälsoekonomiska analyser kompliceras ytterligare av att det kan vara betydligt fler än de allra närmaste närstående som påverkas av ett dödsfall och att sorg kan påverka de närståendes hälsa olika beroende på relationen till den som avlidit.

Rekommendationer av andra HTA-organisationer

I denna sektion presenteras resultaten från granskningen av HTA-organisationers riktlinjer gällande hur externa hälsoeffekter ska beaktas. Dessa beskriver i de flesta fall hur externa effekter hos närstående ska hanteras i de underlag som organisationerna tar fram eller granskar. Det är däremot svårt att veta om och hur det sedan beaktas vid beslut om hälso- och sjukvårdsinterventioner.

Fyra HTA-organisationer rekommenderar att externa hälsoeffekter ska inkluderas i analysen. Enligt National Institute for Health and Care Excellence (NICE), som presenterar riktlinjer för England och Wales, ska alla direkta hälsoeffekter inkluderas i de ekonomiska utvärderingarna, vare sig de infaller hos patienten eller informella vårdgivare (71). Detta rekommenderas även från The National Health Care Institute i Nederländerna som skriver att alla relevanta effekter ska inkluderas oavsett vem som upplever dem (72). I riktlinjerna från National Authority for Health i Frankrike nämns det att populationen som analyseras bör bestå av alla individer vars hälsa påverkas av interventionen (73). Om individer som påverkas av interventionen inte inkluderas i analysen bör detta motiveras. Liknande rekommendation finns i riktlinjerna från Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare i Kroatien som preciserar att hälsoeffekter hos andra individer än patienten (främst informella vårdgivare) kan inkluderas i utvärderingen när det är relevant (74). Om det inte finns högkvalitativa, tillförlitliga data om hälsoeffekter för informella vårdgivare bör emellertid dessa effekter presenteras separat från analys, till exempel beskrivande.

Varken riktlinjerna från England och Wales, Nederländerna, Frankrike eller Kroatien innehåller konkreta kriterier för hur hälsoeffekter hos andra personer än patienten ska inkluderas. Mot bakgrund av att det saknas tydlig vägledning hur effekterna ska inkluderas, gav NICE gruppen Health-Related Quality of Life Task & Finish Group i uppdrag att undersöka om mer vägledning behövdes och i så fall vilken (55). Gruppen publicerade en rapport med en uppsättning ”minimum evidence requirements” eller förslag rörande hur och när informella vårdgivares livskvalitet ska inkluderas. I rapporten föreslogs att huruvida en ekonomisk utvärdering bör inkludera hälsoeffekter på informella vårdgivare bör baseras på tydlig evidens för att tillståndet påverkar patienternas förmåga att vara oberoende och att tillståndet direkt påverkar den informella vårdgivarens hälsorelaterade livskvalitet. Detta på grund av farhågor för undanträngningseffekt av interventioner där informella vårdgivares livskvalitet inte inkluderats. Vidare föreslogs att hälsorelaterad livskvalitet för informella vårdgivare främst ska mätas med EQ-5D men att andra instrument kan övervägas om det finns evidens för att EQ-5D inte fångar de relevanta domänerna av den informella vårdgivares livskvalitet. Om den informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet inte mäts i den kliniska studien föreslogs att data från litteraturen eller andra sjukdomsområden som bedöms ha en liknande inverkan på hälsa och livskvalitet kan användas. Detta förslag är i linje med hur patienters livskvalitet hanteras vid avsaknad av relevant data. Ett annat förslag är att livskvalitet för endast en informell vårdgivare ska inkluderas men att om det finns tillförlitligt underlag för att hälsorelaterad livskvalitet hos mer än en vårdgivare påverkas kan det inkluderas i en känslighetsanalys. I rapporten rekommenderades att familjeeffekter inte ska

inkluderas i analysen då metoder och evidens inom detta område bedömdes saknas. Informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet föreslogs inte heller viktas beroende på förhållandet mellan patient och vårdgivare. I NICE referensfall får en QALY samma vikt oavsett egenskaper hos de personer vars hälsa påverkas och det bedöms att samma princip bör gälla här. I rapporten föreslogs att sorg inte ska inkluderas och rapporten belyser att det inte finns etablerade metoder för att inkludera sorg i kostnadseffektivitetsanalyser. Slutligen föreslogs det i rapporten att informella vårdgivares hälso- och sjukvårdskonsumtion kopplat till att ge informell vård kan inkluderas i analysen i de fall data finns tillgängligt.

Ett flertal organisationer specificerar att livskvalitet hos andra än patienten ska presenteras i en separat analys. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) i Australien anger att hälsoutfall hos andra personer än patienten som får behandlingen inte ska inkluderas i huvudanalysen, utan istället presenteras i kompletterande analyser (75). Även The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) redogör för att effekter på informella vårdgivare inte ska inkluderas i huvudanalysen, utan att det ska adresseras i en separat analys (76). Den finska Läkemedelsprisnämnden rekommenderar att hälsoeffekter hos andra än patienten inte ska inkluderas i grundscenariot men att de kan presenteras i en känslighetsanalys (77). Belgian Health Care Knowledge Centre i Belgien rekommenderar att endast hälsoeffekter hos patienten ska inkluderas i huvudanalysen men att analys från ett bredare perspektiv är tillåtet och att det ska vara tydligt skilt från grundscenariot (78). Scottish Medicines Consortium i Skottland specificerar även de att alla direkta hälsoeffekter oavsett om de ses hos patienten eller andra personer (främst informella vårdare) ska inkluderas när det är relevant, men att de ska presenteras separat (79). Slutligen rekommenderar Legemiddelverket i Norge att kostnadseffektivitetsanalysen ska presenteras både med och utan att inkludera informella vårdgivares livskvalitet (80). I fall där den informella vårdgivares livskvalitet förväntas påverkas avsevärt men där det inte finns god dokumentation kan det diskuteras i text men inte inkluderas i resultatet. Det som kan beaktas är hur förändringar i patientens hälsorelaterade livskvalitet påverkar den informella vårdgivarens hälsorelaterade livskvalitet. Om insatsen påverkar patientens förväntade livslängd ska effekterna på den informella vårdgivarens livskvalitet av den ökade livslängden i sig inte beaktas. Enligt riktlinjerna finns det både etiska och metodologiska anledningar till detta, dessa utvecklas dock inte i riktlinjerna. Från ovannämnda organisationer har inga rekommendationer rörande hur livskvalitet hos närstående kan inkluderas i analysen identifierats.

Vidare identifierades två HTA-organisationer som rekommenderar att effekter på närstående inte ska inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Det tyska institutet The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) skriver i sitt dokument, med generella metoder, att interventioner kan ha konsekvenser hos de som är indirekt påverkade, såsom anhöriga och informella vårdgivare (81). Om så är lämpligt kan dessa konsekvenser beaktas inom ramverket för institutets rapporter men generellt inkluderas inte livskvalitet hos närstående i analyserna. Slutligen rekommenderar danska Medicinrådet att ett begränsat samhällsperspektiv ska användas (82). Behandlingens effekt på anhöriga ska inte inkluderas i

den hälsoekonomiska analysen, men om behandlingen medför förändringar för anhöriga ska detta beskrivas i text. Eventuella förändringar av anhörigas livskvalitet till följd av den nya behandlingen ska beskrivas och dokumenteras på samma sätt som andra utfall som inte ingår i den hälsoekonomiska analysen. Effekterna på anhöriga beaktas sedermera i det övergripande beslutet.

Påverkan av externa effekter hos närstående på resultat från hälsoekonomiska utvärderingar

Sökningen identifierade fyra översikter som beskrev hur resultaten från hälsoekonomiska utvärderingar påverkades när externa effekter hos närstående inkluderades.

I granskningen av Pennington fanns information gällande effekten av att inkludera informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet i kostnadseffektivitetskvoten tillgängligt i 10 av de 16 granskade rapporterna (62). I samtliga fall ledde inkludering av informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet till att skillnaden i QALYs ökade och att kostnadseffektivitetskvoten minskade. Effekten varierade och generellt ledde det till att skillnaden i QALYs ökade med mindre än 0,03 QALYs, vilket i två analyser representerade en ökning på omkring 20 procent. Kostnadseffektivitetskvoten minskade generellt med omkring 10 procent, men i en analys minskade den med 33 procent.

Lavelle och medarbetare undersökte hur externa hälsoeffekter inkluderats i kostnadsnyttoanalyser inom pediatrik (57). De räknade om fyra kostnadseffektivitetskvoter och presenterade resultaten med och utan externa hälsoeffekter. I alla fyra kostnadseffektivitetskvoter resulterade inkludering av externa hälsoeffekter till att kvoten minskade. För att kontrollera för kända variationer i studier beroende på sjukdom, intervention och jämförelsealternativ, undersöktes kostnadseffektivitetskvoten i analyser av rotavirusvaccin. I två studier var det möjligt för Lavelle och medarbetare att undersöka kostnadseffektivitetskvoten utan externa effekter samt med endast externa hälsoeffekter. Även dessa beräkningar resulterade i att kostnadseffektivitetskvoten minskade när externa hälsoeffekter inkluderades.

Lin och medarbetare undersökte hur externa hälsoeffekter inkluderats i kostnadsnyttoanalyser av interventioner för Alzheimers sjukdom (63). Författarna till översikten räknade om kostnadseffektivitetskvoten med och utan externa hälsoeffekter hos informella vårdgivare och i alla uträkningar fortsatte interventionen som utvärderades vara kostnadsbesparande jämfört med alternativet. Det går dock inte att utläsa mer detaljer gällande i vilken riktning effekterna påverkades.

I översikten av Scope och medarbetare rapporterades påverkan av att inkludera externa hälsoeffekter på kostnadseffektivitetskvoten i 18 analyser (56). Generellt resulterade inkluderingen av externa hälsoeffekter hos närstående i att kostnaden per QALY blev lägre. I elva av analyserna bedömdes effekten i informella vårdgivares QALYs vara stora i

förhållande till effekten i patienternas QALYs och påverkan på kostnadseffektivitetskvoterna bedömdes således vara stora.

Utfallsmått som kan användas för att mäta externa effekter hos närstående

I de här avsnittet beskrivs utfallsmått som kan användas för att mäta externa effekter hos närstående för användning i hälsoekonomiska utvärderingar. Utfallsmåtten som beskrivs har identifierats med hjälp av en översikt av Wittenberg och medarbetare som kartlagt vilka instrument som har använts för att mäta externa effekter hos närstående (83). Enligt genomgången, som identifierade 80 studier, var det vanligast att använda indirekta metoder, vilket 95 procent av de inkluderade studierna gjorde. Vanligaste mätinstrumentet var EQ-5D, vilket användes i 69 procent av studierna, och Short-Form 6-Dimensions (SF-6D), som användes i 16 procent av studierna. Health Utility Index (HUI) och Quality of Well-being Scale (QWB) användes tre respektive två gånger. Vårdgivarspecifika instrument såsom Care Related Quality of Life (CarerQoL) och Carer Experience Scale (CES) användes sex respektive en gång. Direkta metoder som time trade-off (TTO) och standard gamble (SG) förekom också i två studier vardera. I översikterna av de hälsoekonomiska studierna som inkluderat externa effekter hos närstående var EQ-5D, HUI och SF-6D de vanligast förekommande instrumenten (56, 57, 62, 63). Nedan beskrivs de olika instrumenten och vad litteraturen visat om deras mätegenskaper bland närstående. Se även Tabell 3 för en översikt av instrumentens dimensioner.

Tabell 3. Översikt av generiska och vårdgivarspecifika instrument och vilka dimensioner som ingår i instrumenten.

	Generiska instrument					Vårdgivarspecifika instrument		
	HUI 2	HUI 3	EQ-5D	SF-6D	QWB	CES	ASCOT-Carer	CarerQoL
Somatisk hälsa	Rörlighet Smärta Fertilitet Sinnen	Rörlighet Smärta Syn Hörsel Tal Fingerfärdighet	Rörlighet Smärta/obehag	Smärta Fysisk funktion Vitalitet	Rörlighet Fysiska aktiviteter Symptom inom somatisk hälsa			Fysisk hälsa
Psykisk hälsa	Känslor Kognition	Känslor Kognition	Ångest/depression	Psykisk hälsa	Symptom inom psykisk hälsa			Psykisk hälsa
Övriga domäner	Egenvård		Vardagliga aktiviteter Egenvård	Rollbegränsning Social funktion	Dagliga aktiviteter Egenvård	Aktiviteter bortom att ge vård Stöd från familj/vänner Uppfyllelse från att ge vård Förhållande vårdgivare - mottagare Kontroll över vården Assistans från organisationer	Sysselsättning Socialt deltagande/ involvering Kontroll över dagliga livet Egenvård Känner sig uppmuntrad/stöttad Personlig säkerhet Utrymme/tid att vara dig själv	Dagligt livet Stöd/hjälp Uppfyllelse/tillfredsställelse Relationer Ekonomi

Generiska instrument

EQ-5D utvecklades av forskare från fem europeiska länder (84). EQ-5D är ett standardiserat generiskt instrument framtaget för att beskriva och värdera hälsorelaterad livskvalitet. EQ-5D består av två delar och mäter hälsotillståndet inom fem dimensioner: rörlighet, egenvård, vardagliga aktiviteter, smärta/obehag och ångest/depression (85). Det finns två versioner för vuxna; EQ-5D-3L och EQ-5D-5L. Skillnaden mellan de två versionerna är att varje fråga kan besvaras med hjälp av tre eller fem svarsalternativ (86). Den andra delen består av en visuell analogisk skala (VAS) där personen skattar sitt övergripande hälsotillstånd från 0 (sämsta tänkbara tillstånd) till 100 (bästa tänkbara tillstånd). Det finns flera värderingssystem kopplade till EQ-5D som har tagits fram med bland annat metoden TTO (87).

SF-6D utvecklades från SF-36, vilket är ett instrument som används för att mäta hälsa inom åtta dimensioner (88). SF-6D utvecklades för att kunna generera indexvärden för beräkning av QALYs och för användning i hälsoekonomiska utvärderingar. Antalet dimensioner reducerades från åtta till sex: fysisk funktion (physical functioning), rollbegränsning (role limitation), social funktion (social functioning), smärta (pain), psykisk hälsa (mental health) och vitalitet (vitality). Dimensionerna har mellan två och sex svarsalternativ. Det finns ett värderingssystem kopplat till SF-6D och det har tagits fram med en variant av standard gamble (SG).

HUI är ett generiskt preferensbaserat instrument som används för att mäta hälsostatus, hälsorelaterad livskvalitet och för att ta fram livskvalitetsvikter för beräkning av QALYs (89). HUI består av två system, HUI 2 och HUI 3. Systemen går att använda oberoende av varandra men kompletterar även varandra. HUI 2 består av sju dimensioner: sinnen (sensation), rörlighet (mobility), känslor (emotion), kognition (cognition), egenvård (self-care), smärta (pain) och fertilitet (fertility). Frågorna har mellan tre och fem svarsalternativ. HUI 3 består av åtta dimensioner: Syn, hörsel, tal, rörlighet, fingerfärdighet, känslor, kognition, smärta. Frågorna har mellan fem och sex svarsalternativ. Det finns värderingssystem kopplade till HUI 2 och HUI 3 och de har tagits fram med SG.

QWB är ett generiskt instrument som initialt utvecklades för att administreras av en tränad intervjuare och var således ett komplext instrument med många frågor. Detta resulterade i att instrumentet var dyrt och svårt att administrera. Mot denna bakgrund utvecklades QWB self-administered (QWB-SA), som är enklare att administrera (90). Instrumentet innehåller fem delar: frågor om akuta och kroniska symptom (acute and chronic symptoms), egenvård (self-care), rörlighet (mobility), fysisk aktivitet (physical activity) och dagliga aktiviteter (usual activities) (91). Hälsotillstånden värderades av ett stickprov ur befolkningen som hade en representativ sammansättning gällande kön, ålder och etnicitet för USA:s befolkning år 1990 (92). Deltagarna fick skatta olika hälsotillstånd på en skala mellan 0 (död) och 100 (optimal hälsa). Deltagarna fick bedöma 12 slumpmässiga utfall som inkluderade ett symptom och en funktionsnedsättning i rörlighet, fysisk aktivitet eller social aktivitet. Deltagarna bedömde varje symptom separat och i kombination med flera nivåer av en av de funktionella skalorna (rörlighet, fysisk aktivitet och social aktivitet).

TTO och SG är två vanligt förekommande metoder för att värdera hälsa inom hälsoekonomiska studier. För att värdera hälsotillstånd ställs de som ska svara på frågorna (respondenterna) inför ett val mellan två hypotetiska alternativ (93). I TTO står valet vanligtvis mellan att vara i det hälsotillstånd som ska värderas under en viss tid (t.ex. 10 år) och att vara i full hälsa under en kortare tid (t.ex. 5 år). Tiden i full hälsa varierar tills respondenten är indifferent mellan de två alternativen, Ju fler år med full hälsa som behövs för att respondenten ska vara indifferent mellan de två alternativen desto högre värdering får hälsotillståndet. I SG får respondenten vanligtvis i stället välja mellan ett alternativ som innebär en viss sannolikhet att få full hälsa (t.ex. 60 procent) men samtidigt en viss sannolikhet att dö omedelbart (t.ex. 40 procent) och ett alternativ som innebär att leva i ett visst hälsotillstånd med 100 procent sannolikhet. Även här varierar sannolikheterna för full hälsa och död tills respondenten är indifferent mellan alternativen. Ju större sannolikhet att få full hälsa som behövs för att respondenten ska vara indifferent mellan de två alternativen desto högre värdering får hälsotillståndet. För att värdera livskvalitet hos närstående används modifierade versioner av TTO och SG, där respondenterna ombeds föreställa sig att det skulle vara möjligt att bli av med de negativa effekterna som deras närståendes sjukdom har på dem själva (94, 95). Basu och medarbetare har till exempel utvecklat en modifierad version av TTO med syfte att isolera och mäta externa effekter av prostatacancer hos en patients partner (70). Partners fick välja mellan en kortare tid i perfekt hälsa för sig själv och att partners hälsotillstånd var som innan sjukdomen, mot en längre tid i sitt eget nuvarande hälsotillstånd med den extra börda och oro som härrör från att partnern är sjuk.

Vårdgivarspecifika instrument

CarerQoL utvecklades mot bakgrund att det saknades ett preferensbaserat mätinstrument som mätte den totala bördan av att vara informell vårdgivare (96). Instrumentet innehåller sju olika dimensioner relaterade till informella vårdgivares livskvalitet: uppfyllelse/tillfredsställelse (fulfillment), relationer (relational problems), psykisk hälsa (mental health problems), dagligt liv (problems with daily activities), ekonomi (financial problems), stöd/hjälp (support) och fysisk hälsa (physical problems) och frågorna kan besvaras med tre alternativ. Instrumentet innehåller även en VAS-skala för att mäta generellt välmående i form av lycka på en skala mellan 0 (fullkomligt olycklig) till 10 (fullkomligt lycklig). CarerQoL består alltså av två delar, CarerQoL-7D och CarerQoL-VAS. Det finns ett värderingssystem kopplat till CarerQoL och det har tagits fram genom metoden discrete choice experiment (DCE) (58).

CES är ett instrument speciellt utvecklat för att mäta informella vårdgivares livskvalitet och innehåller därmed domäner relevanta för personer som ger informell vård (97). Instrumentet innehåller sex dimensioner: stöd från familj och vänner (support from family and friends), assistans från organisationer (assistance from organisations and government), uppfyllelse från att ge vård (fulfillment from caring), aktiviteter bortom att ge vård (activities outside of caring), kontroll över vård (control over the caring) och att komma överens med patienten/förhållandet mellan informell vårdgivare och patient (getting on with the person you care for/carer-recipient relationship). Varje fråga kan besvaras med tre alternativ. Det finns

ett värderingssystem kopplat till CES och det har tagits fram med "best-worst scaling", vilket är en form av metoden DCE, där deltagare får välja bästa och sämsta alternativet (98).

ASCOT-Carer är ett instrument som utvecklades i Storbritannien, för att mäta livskvalitet relaterat till social omsorg hos informella vårdgivare (99, 100). ASCOT-Carer är en del av Adult Social Care Outcomes Toolkit, vilket är en grupp instrument för ekonomiska utvärderingar av social omsorg eller policy. Instrumentet innehåller sju domäner, med fyra svarsalternativ, vilka valdes ut med hjälp av fokusgrupper, intervjuer samt en pilotstudie. Domänerna är: sysselsättning (occupation), kontroll över dagliga livet (control over daily life), egenvård (self-care), personlig säkerhet (personal safety), socialt deltagande och involvering (social participation and involvement), utrymme och tid att vara dig själv (space and time to be yourself) och känna sig uppmuntrad och stöttad (feeling encouraged and supported). Det finns ett värderingssystem kopplat till ASCOT-Carer och det har tagits fram med "best-worst scaling" (101).

Mätegenskaper bland närstående

För att bedöma ett instruments mätegenskaper behövs studier av instrumentens validitet, reliabilitet och responsivitet (102). Det finns olika typer av validitet och olika test, men för att utvärdera användbarheten av instrument som mäter abstrakta begrepp som till exempel livskvalitet undersöks vanligtvis begreppsvaliditet (construct validity). Begreppsvaliditet är en fortlöpande process och det finns inget enda test eller experiment som otvetydigt kan "bevisa" att mätinstrumentet mäter ett visst begrepp men det kan bland annat utvärderas genom att undersöka konvergerande validitet, diskriminativ validitet och known-groups validitet. Konvergerande validitet syftar på hur väl olika mått som mäter samma underliggande begrepp (construct) korrelerar. En låg och obetydlig korrelation mellan mått på teoretiskt orelaterade begrepp visar på diskriminativ validitet. Known-groups validitet eller extreme-groups validity studeras genom att analysera instrumentets förmåga att skilja mellan deltagare med olika svårighetsgrad (103, 104). Reliabilitet syftar på ett instruments tillförlitlighet och i vilken utsträckning resultaten kan reproduceras när mätningen upprepas under samma förutsättningar (105). Slutligen syftar responsivitet på ett instruments förmåga att fånga förändringar (106). Nedan presenteras de olika instrumentens mätegenskaper, först för de generiska instrumenten och sedan för de vårdgivarspecifika instrumenten.

De generiska instrumentens mätegenskaper bland närstående

Reed och medarbetare bedömde EQ-5D:s förmåga att mäta hur närstående påverkades av att vårda personer med Alzheimers sjukdom, boende i hemmet (107). Studien använde data från en 18 månader prospektiv, multicenter, observationskohortstudie utförd i Frankrike, Tyskland och Storbritannien. Data för patienter och vårdgivare samlades in i början av studien samt vid 6, 12 och 18 månader. I början av studien deltog 1 495 patienter och deras informella vårdgivare och vid 18 månader var 1 040 patienter och informella vårdgivare kvar i studien. EQ-5D:s förmåga att fånga skillnader i vårdgivarbörda studerades genom att analysera samband mellan EQ-5D, vårdgivarbörda mätt med Zarit Burden Interview (ZBI) och instrumentella aktiviteter i dagliga livet (T-IADL). Resultaten visade att sambandet mellan EQ-5D-3L och ZBI eller T-IADL var svagt eller mycket svagt. Därtill jämfördes de

informella vårdgivarnas genomsnittliga EQ-5D-index i grupper indelade enligt sjukdomens svårighetsgrad. EQ-5D-index skiljde sig inte åt nämnvärt mellan grupperna baserade på patienternas sjukdomsgrad. Vidare visade resultaten att EQ-5D hade en låg känslighet för förändring under 18-månadersperioden. Baserat på dessa resultat sammanfattade författarna att EQ-5D inte är det bästa instrumentet för att mäta effekten av att vårda en person med Alzheimers demens hos närstående och att detta beror på EQ-5D har ett fokus på fysisk hälsa.

Khanna och medarbetare kom, å andra sidan, fram till att EQ-5D-3L var ett användbart instrument för att mäta hälsa hos informella vårdgivare till barn med autism (108). Deras studie syftade till att undersöka begreppsvaliditet hos EQ-5D-3L, genom att undersöka konvergerande validitet, diskriminativ validitet och known-groups validitet. Datainsamlingen gjordes via en internetundersökning där totalt 326 informella vårdgivare deltog. Validiteten av EQ-5D-3L studerades genom att analysera samband mellan svaren i de fem dimensionerna som ingår i EQ-5D och dimensionerna i SF-12v2. Resultaten visade att det fanns stöd för alla förväntade samband utom mellan dimensionen personlig vård i EQ-5D-3L och dimensionerna smärta och fysisk rollfunktion i SF-12v2. Det förväntades inte finnas något samband mellan rörlighet och personlig vård i EQ-5D-3L och emotionell rollfunktion, psykiskt välbefinnande och mentalhälsa index i SF-12v2. Detta bekräftades i analyserna och tyder på att EQ-5D har diskriminativ validitet. Slutligen studerades known-groups-validitet där resultaten visade signifikanta skillnader i informella vårdgivares EQ-5D-3L-index samt EQ-VAS beroende på sjukdomens svårighetsgrad. Författarna sammanfattar att EQ-5D-3L har god begreppsvaliditet.

McLoughlin och medarbetare undersökte begreppsvaliditeten av fem olika instrument hos informella vårdgivare till personer med demens, stroke, psykiska sjukdomar och reumatoid artrit (109). Instrumenten som utvärderades var två generiska (EQ-5D-5L och ICECAP-A) och tre vårdgivarspecifika (CES, CarerQoL och ASCOT-Carer). Enkäter skickades med post till 1 004 informella vårdgivare med en svarsfrekvens på 57 procent. För att undersöka konvergerande validitet satte författarna upp hypoteser om samband mellan de två generiska instrumenten och de tre vårdgivarspecifika instrumenten. Författarna förväntade sig samband mellan EQ-5D-5L och ICECAP-A, samt att båda instrumenten skulle ha en måttlig korrelation med resultaten från de vårdgivarspecifika instrumenten. Resultaten visade att EQ-5D-5L var svagt korrelerat med CES och måttligt korrelerat med de andra instrumenten. Vidare undersöktes samband mellan resultaten från de fem olika instrumenten och egenskaper hos den informella vårdgivaren, patienten och vårdgivarsituationen som till exempel ålder, påverkan på livet och ekonomi, och antal timmar spenderat på att ge vård. Två olika analyser genomfördes, en med resultaten för de olika sjukdomarna sammanslagna och en med separata analyser beroende på sjukdom. I den första analysen undersöktes 16 olika samband mellan resultaten från instrumenten och de utvalda egenskaperna. Alla fem instrumenten hade statistiskt signifikanta samband med 14 av de egenskaper som analyserades. I den andra analysen, uppdelat på sjukdom, resulterade ICECAP-A i fler statistiskt signifikanta samband med de olika egenskaperna än EQ-5D-5L för alla sjukdomar. Slutligen undersökte studien instrumentens responsivitet i förhållande till förändring i patientens sjukdom samt förändring i

antal timmar vårdgivaren gav vård. Studiens författare sammanfattade att inget av de fem instrumenten visade på tydlig responsivitet till förändringar under ett år och att ICECAP-A visade på en bättre begreppsvaliditet än EQ-5D-5L.

Bhadhuri och medarbetare jämförde begreppsvaliditeten av EQ-5D-5L och SF-6D hos informella vårdgivare och familjemedlemmar till överlevare med hjärnhinneinflammation (68). Totalt kontaktades 3 417 familjemedlemmar, varav 847 familjemedlemmar inkluderades i analysen för begreppsvaliditet. I studien samlades data in med EQ-5D-5L, SF-6D, CES och ett skraddarsytt frågeformulär avseende hur hjärnhinneinflammationen påverkat familjemedlemmen. Analyser gjordes för att undersöka både familjeeffekten och vårdgivareffekten. Först gjordes en analys med endast familjemedlemmar för att undersöka familjeeffekten. I denna analys förväntade sig författarna att se samband mellan bättre hälsa hos patienten, mätt med EQ-5D-5L och SF-6D, och bättre hälsa hos familjemedlemmen, mätt med EQ-5D-5L och SF-6D samt en mindre negativ upplevelse av hjärnhinneinflammation. Resultaten för familjemedlemmarna visade att både EQ-5D-5L och SF-6D resulterade i statistiskt signifikanta samband med de utvalda variablerna i tio av elva analyser. Sedan gjordes en till analys där samma samband undersöktes, men med endast vårdgivare inkluderade. Denna analys resulterade i att EQ-5D-5L fick större effektstorlek och starkare samband än SF-6D. Slutligen gjordes en analys med endast vårdgivare för att undersöka vårdgivareffekten. Här undersöktes nya samband och författarna förväntade sig samband mellan den informella vårdgivarens resultat från EQ-5D-5L eller SF-6D och vårdgivarbörda, ekonomisk press och CES. SF-6D resulterade i fler statistiskt signifikanta samband med de olika variablerna jämfört med EQ-5D-5L. Enligt författarna tyder resultaten på att både EQ-5D-5L och SF-6D visar viss grad av validitet i att mäta externa effekter av hjärnhinneinflammation hos informella vårdgivare och familjemedlemmar. Vidare undersöktes responsivitet genom att studera förändring i familjemedlemmens EQ-5D-5L-index i relation till patientens EQ-5D-5L-index och förändring i antal timmar den informella vårdgivaren gav vård ett år efter studiestart. För informella vårdgivare sågs en liten men statistisk signifikant förbättring i hälsostatus mätt med EQ-5D-5L när patienternas hälsostatus förbättrades och en liten minskning när patienternas hälsa försämrades. Utöver detta visade varken EQ-5D-5L eller SF-6D på tydlig responsivitet till förändringar under ett år.

Sammantaget tycks de generiska instrumentens validitet skilja sig åt beroende på hur instrumentet har validerats och för vilken grupp. Reed och medarbetare (107) drog slutsatsen att EQ-5D-3L inte var optimalt för att fånga vårdgivarbörda och enligt McLoughlin och medarbetare (109) visade ICECAP-A på bättre begreppsvaliditet än EQ-5D-5L. Khanna och medarbetare (108) sammanfattade å andra sidan att EQ-5D-3L hade god begreppsvaliditet och Bhadhuri och medarbetare (68) drog slutsatsen att EQ-5D-5L och SF-6D visade på viss grad av validitet. Varken EQ-5D eller SF-6D visade emellertid på tydlig responsivitet till förändringar hos närstående.

Mätgenskaper hos de vårdgivarspecifika instrumenten

I samband med att CarerQoL utvecklades genomfördes en validering av instrumentet (96). Ett frågeformulär skickades ut till 513 informella vårdgivare, varav 225 (44 procent) besvarades och 175 kunde användas i analysen. Konvergerande validitet undersöktes genom att analysera samband mellan CarerQoL och Caregiver Strain Index (CSI), Process Utility (PU) och Self-Rated Burden Scale (SRB). Som förväntat var alla samband mellan CSI och alla sju dimensioner av CareQoL-7D och CarerQoL-VAS statistiskt signifikanta. Även de förväntade sambanden mellan CarerQoL-VAS och SRB samt PU var statistiskt signifikanta. Gällande de förväntade sambanden mellan dimensionerna i CarerQoL-7D och SRB samt PU var de flesta sambanden statistiskt signifikanta. Slutligen undersöktes sambandet mellan CarerQoL-VAS och CarerQoL-7D-index. Författarna räknade ut genomsnittligt VAS för olika CarerQoL-index och i alla analyser minskade VAS-värdet när allvarlighetsgraden ökade. Resultaten var statistiskt signifikant i alla dimensioner utom stöd/hjälp, vilket är ett tecken på god begreppsvaliditet. Sammantaget bedömde författarna instrumentets konvergerande validitet som utmärkt samt att instrumentet visade på begreppsvaliditet.

Vidare har ett flertal studier undersökt CarerQoL:s validitet. Hoefman och medarbetare undersökte begreppsvaliditet av CarerQoL genom att skicka ut frågeformulär till 1 100 informella vårdgivare i Nederländerna varav 275 (25 procent) svarade (110). Konvergerande validitet undersöktes genom att analysera samband mellan CarerQoL-7D, CarerQoL-VAS, SRB och PU. Som förväntat var alla samband mellan CarerQoL-VAS och CarerQoL-7D-dimensionerna statistiskt signifikanta utom dimensionen stöd/hjälp. Även de förväntade sambanden mellan CarerQoL-7D-dimensionerna och SRB samt PU var statistiskt signifikanta utom mellan dimensionen stöd/hjälp och SRB. Likaså var de förväntade sambanden mellan CarerQoL-VAS och SRB samt PU statistiskt signifikanta. Slutligen undersöktes klinisk validitet vilket syftar på i vilken utsträckning skillnader i egenskaper hos den informella vårdgivaren och patienten speglas i CarerQoL-VAS. Förväntade statistiska samband mellan CarerQoL-VAS och relationen mellan den informella vårdgivaren och patienten, patientens ålder och hur länge den informella vårdgivaren gett vård sågs. Från studien drogs slutsatsen att CarerQoL har klinisk och konvergerande validitet.

Hoefman och medarbetare undersökte CarerQoL:s validitet i ytterligare en studie. Populationen bestod av informella vårdgivare till personer boende på vårdhem (111). Av de 319 frågeformulären som skickades ut analyserades 34 procent. Även denna studie undersökte konvergerande och klinisk validitet genom samband mellan CarerQoL-VAS och egenskaper hos den informella vårdgivaren, patienten och vårdgivarsituationen samt samband mellan CarerQoL och SRB. Studien konstaterade att CarerQoL har god validitet för att mäta börda bland informella vårdgivare till personer boende på vårdboenden. Vidare har instrumentet validerats hos ett urval av 1 244 informella vårdgivare som var representativt för den holländska befolkningen vad gäller ålder och kön (112), hos informella vårdgivare till barn med autism (113), hos informella vårdgivare till patienter med palliativ sjukdom (beskrivs i nästa stycke) (114), samt i olika studiemiljöer (datainsamling genom intervjuer eller skriftligt samt i ett stickprov från den allmänna befolkningen eller en specifik sjukvårdskontext) (115).

Alla studier bedömde att CarerQoL tycks ha god validitet för att mäta livskvalitet hos vårdgivare.

Hoefman och medarbetare undersökte begreppsvaliditet av CES och CarerQoL hos vårdgivare till patienter med palliativ sjukdom (114). Av de 300 frågeformulären som delades ut, besvarades 97 av informella vårdgivare. Konvergerande validitet undersöktes genom att analysera samband mellan CES, CarerQoL-VAS, CarerQoL-index, CarerQoL-dimensioner, PU och Expanded CSI. Alla de förväntade sambanden mellan variablerna var statistiskt signifikanta, utom ett samband mellan en dimension i CES och Expanded CSI. Vidare undersöktes om CES och CarerQoL kunde urskilja olika grupper av vårdgivare baserat på påfrestning av att ge vård. Författarna förväntade sig större negativ effekt av att vara vårdgivare i grupperna med störst vårdgivarbörda. Resultaten visade att grupperna som hade en mer positiv upplevelse av att ge informell vård hade signifikant högre värden för CES, CarerQoL-7D och CarerQoL-VAS jämfört med vårdgivarna som hade en negativ upplevelse. Slutligen undersöktes klinisk validitet genom att olika förklaringsvariabler relaterat till vårdssituationen och bakgrundsegenskaper rörande den informella vårdgivaren och patienten analyserades. Författarna förväntade sig att informella vårdgivare med olika vårdgiversituationer skulle ha olika CES och CarerQoL-index. Resultaten visade bland annat samband mellan CarerQoL-7D-index och antal år vårdgivaren gett informell vård och samband mellan vårdgivares hälsa (mätt med EQ-5D) och CES samt CarerQoL-7D-index. Vidare hade informella vårdgivare till patienter som led av fysiska sjukdomar högre CES och CarerQoL-7D-index jämfört med informella vårdgivare till patienter med psykiska sjukdomar. Det fanns dock inget samband mellan CES, CarerQoL och förhållandet mellan den informella vårdgivare och patient, vilket författarna hade förväntat sig. Författarna konkluderar att både CES och CarerQoL tycks ha god validitet för att mäta effekterna av att ge informell vård i livets slutskede.

Även Goranitis och medarbetare drog slutsatsen att CES har god validitet för att mäta vårdgivares upplevelser (116). De använde data från en underökning i Storbritannien, där 28 105 personer slumpmässigt valdes ut från röstlängden. Frågeformuläret för CES och andra frågor relaterade till informell vård skickades ut. Svarande som gav informell vård och som hade fyllt i CES inkluderades i analysen, vilket var 730 personer. För bedömningen av begreppsvaliditet extraherades 23 variabler från enkäten, vilka sedan grupperades i fyra kategorier: de som rör den informella vårdgivaren, patienten och vårdgiversituationen och underliggande motivation i att ge informell vård. Författarna formulerade hypoteser för förväntade samband mellan dessa variabler och CES. Resultaten visade att 73 procent av de förväntade sambanden var statistiskt signifikanta ($p \leq 0,05$), vilket indikerar att CES är ett instrument som i hög grad och med god validitet mäter informella vårdgivares upplevelse.

Rand och medarbetare undersökte konvergerande validitet av instrumentet ASCOT-Carer INT4 (intervjuversion med fyra svarsalternativ)(100). Totalt tillfrågades 510 informella vårdgivare till vuxna med fysisk funktionsnedsättning, sensorisk nedsättning, psykisk sjukdom eller intellektuell funktionsnedsättning att delta i studien och 387 (76 procent)

tackade ja. För att undersöka begreppsvaliditeten formulerades hypoteser för olika samband mellan ASCOT-Carer INT4, CSI, EQ-5D och CES. Som förväntat sågs statistiskt signifikanta samband mellan ASCOT-Carer INT4 och EQ-5D, CES och CSI. Det svagaste sambandet sågs mellan ASCOT-Carer INT4 och EQ-5D vilket förklarades med att EQ-5D fångar begrepp relaterade till hälsorelaterad livskvalitet och ASCOT-Carer INT4 medvetet utelämnar dessa domäner och i stället fokuserar på domäner kopplade till aspekter av livskvalitet som är relaterade till social omsorg. Vidare undersöktes begreppsvaliditet genom att analysera samband mellan ASCOT-Carer INT4-värde och egenskaper hos den informella vårdgivaren, patient och vårdgivarförhållandet. Författarna förväntade sig se samband mellan 17 olika variabler och ASCOT-Carer INT4. Till exempel förväntades samband mellan ASCOT-Carer INT4 och den informella vårdgivarens ålder, kön, självskattade hälsa, att den informella vårdgivaren hade ett jobb, ensamhet, antal timmar den informella vårdgivaren spenderade på att ge informell vård och den påverkan att ge informell vård hade på aktiviteter. Alla förväntade samband var statistiskt signifikanta utom två. Rand och medarbetare sammanfattade att studien visade på god begreppsvaliditet hos ASCOT-Carer INT4.

Rand och medarbetare har gjort ytterligare en studie i samma population där de undersökte begreppsvaliditeten av ASCOT-Carer INT4 och CES, samt undersökte om instrumenten fångar begrepp utöver hälsa (Rand, Malley et al. 2019). Begreppsvaliditet testades genom att testa hypoteser om samband mellan instrumenten ASCOT-Carer INT4, CES och EQ-5D-3L. Totalt förväntade sig författarna se 17 samband varav 15 var statistiskt signifikanta, vilket tyder på god begreppsvaliditet hos alla tre instrument. Vidare gjorde författarna en explorativ faktoranalys för att undersöka strukturell validitet. Denna typ av analys används för att upptäcka latent, bakomliggande dimensioner. Resultaten visade att de tre instrumenten laddade på tre olika faktorer, men att CES och ASCOT-Carer delvis mäter samma begrepp. ASCOT-Carer och CES mätte livskvalitet i en bredare bemärkelse än hälsa medan EQ-5D-3L mätte utfall hos informella vårdgivare relaterat till hälsa. Författarna sammanfattade att studien visar på god begrepps- och strukturell validitet hos alla tre instrumenten för att mäta utfall hos informella vårdgivare.

I studien av McLoughlin och medarbetare undersöktes validitet hos tre vårdgivarspecifika instrument (ASCOT-Carer, CarerQoL och CES) (109). Studien har i den här rapporten beskrivits i detalj under de generiska instrumenten. Som förväntat visade analysen på starka samband mellan alla de tre vårdgivarspecifika instrumenten, samt med ICECAP-A. Vidare undersöktes samband mellan livskvalitet mätt med de olika instrumenten och egenskaper hos den informella vårdgivaren, patienten och vårdgivarsituationen. Två olika analyser genomfördes, en med resultaten för de olika sjukdomarna sammanslagna, och en med separata analyser beroende på sjukdom. I den första analysen förväntade sig författarna se 16 olika samband mellan de tre vårdgivarspecifika instrumenten och egenskaperna hos den informella vårdgivaren, patienten eller vårdgivarsituationen. Alla tre instrumenten hade statistiskt signifikanta samband med 14 av de egenskaper som analyserades och generellt sett hade ASCOT-Carer störst effektstorlek. I den andra analysen, uppdelat på sjukdom, hade ASCOT-Carer fler statistiskt signifikanta samband med de utvalda variablerna jämfört med

CarerQoL och CES. Författarna sammanfattade att alla tre instrumenten demonstrerade viss grad av validitet. Gällande instrumentens responsivitet undersöktes detta i förhållande till förändring i patientens sjukdom samt förändring i antal timmar den informella vårdgivaren gav vård. Gällande förändringar i sjukdomstillstånd visade CarerQoL-7D på högre grad av responsivitet jämfört med CES och ASCOT-Carer. Gällande antal timmar vårdgivaren gav vård visade ASCOT-Carer på högre grad av responsivitet. Författarna sammanfattade att inget instrument visade på tydlig responsivitet under ett år.

Tillämpning av ansatser för att inkludera externa effekter hos närstående i en svensk kontext

I det här avsnittet beskrivs hur de olika ansatserna för att beakta externa effekter hos närstående kan tillämpas vid beslut om subvention av läkemedel i en svensk kontext. För att analysera konsekvenserna av att tillämpa de olika ansatserna används två hypotetiska exempel på behandlingar som skulle kunna vara aktuella för subvention. I det ena av exemplen utvärderas en behandling som påverkar patienternas livskvalitet och i det andra exemplet utvärderas en behandling som påverkar överlevnad. Exemplen är helt hypotetiska och utformade för att diskutera möjliga konsekvenser av att inkludera externa effekter hos närstående. I båda exemplen illustreras hur externa effekter hos närstående skulle kunna beaktas genom fem olika scenarion. Vid dessa scenarion appliceras ett tröskelvärde på 1 miljon kronor per vunnet QALY. I beräkningarna bortses från diskontering av framtida kostnader och effekter. De fem olika scenariona är:

1. Inga kostnader eller effekter hos närstående inkluderas i kostnadseffektivitetsanalysen
2. Kostnader för informell vård inkluderas i kostnadseffektivitetsanalysen
3. Externa hälsoeffekter för närstående inkluderas i kostnadseffektivitetsanalysen genom en additiv modell
4. Både kostnader och externa hälsoeffekter för närstående inkluderas i kostnadseffektivitetsanalysen
5. De externa hälsoeffekterna på närstående beaktas vid sidan av kostnadseffektivitetsanalysen i en multikriterieanalys

Exempel 1: Ny livskvalitetshöjande läkemedelsbehandling

Det första exemplet utgår från en kronisk sjukdom som sänker patienternas livskvalitet men inte påverkar deras livslängd. Vi tänker oss att det sedan tidigare finns en godkänd och subventionerad läkemedelsbehandling som leder till en viss ökning i hälsorelaterad livskvalitet men att det nu finns en ny läkemedelsbehandling som har en bättre effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Sjukdomen påverkar även patienternas närstående eftersom patienterna behöver informell vård och de närstående är emotionellt påverkade av patientens sjukdom.

Population: Vuxna med kronisk sjukdom
Behandling A: Ny läkemedelsbehandling
Behandling B: Tidigare sedvanlig läkemedelsbehandling
Effekt på patienter: Behandling A leder till ökad livskvalitet jämfört med behandling B
Effekt på närstående: Behandling A leder till ökad livskvalitet jämfört med behandling B. Effekten är en följd av en minskad omfattning av informell vård och en minskad emotionell börda.

Kostnaderna och effekterna vid behandlingarna presenteras i Tabell 4 nedan. I exemplet antas den nya läkemedelsbehandlingen (A) ha en högre kostnad än den sedvanliga behandlingen (B). Samtidigt förväntas den nya behandlingen leda till minskade övriga hälso- och sjukvårdskostnader då patienternas hälsa förbättras. Den totala hälso- och sjukvårdskostnaden för behandling A blir därmed 1,25 miljoner kronor högre än för behandling B.

Jämfört med den sedvanliga behandlingen antas den nya behandlingen (A) öka patienternas hälsorelaterade livskvalitet i genomsnitt med 0,05, från 0,55 till 0,6, under en period av 20 år. Behandling A resulterar därför i 12 QALYs (0,6 i 20 år) och behandling B i 11 QALYs (0,55 i 20 år). Skillnaden mellan behandlingarna blir då 1 QALY.

Sjukdomen medför behov av informell vård. Behovet av informell vård minskar dock vid den nya behandlingen, till ett värde av 150 000 kronor. Sjukdomen medför också en påverkan på närståendes livskvalitet, men eftersom behandling A antas öka livskvaliteten hos patienterna mer än behandling B antas behandling A även leda till en bättre effekt på de närståendes livskvalitet. Med behandling A antas de närstående uppleva en lägre börda av den informella vården (vårdgivareffekten) och en mindre oro kopplad till patienternas hälsa (familjeeffekten). I nedanstående beräkningar antas effekterna på närstående resultera i 17,8 QALYs (0,89 i 20 år) med behandling B och 18,0 QALYs (0,9 i 20 år) med behandling A, vilket innebär en skillnad på 0,2 QALYs.

Tabell 4. Exempel 1: Kostnader och QALYs under 20 års tid

	Behandling A	Behandling B	Skillnad
Kostnader			
Läkemedel	1 800 000	200 000	1 600 000
Övrig hälso- och sjukvård	650 000	1 000 000	-350 000
Total hälso- och sjukvårdskostnad	2 450 000	1 200 000	1 250 000
Informell vård	150 000	300 000	-150 000
QALYs			
QALYs patienter	12	11	1
QALYs närstående	18,0	17,8	0,2

Resultat Scenario 1-4: Inkluderat i den hälsoekonomiska utvärderingen

I Tabell 5 presenteras kostnaden per QALY för Scenario 1-4. Om inga kostnader eller effekter kopplade till närstående inkluderas (Scenario 1), blir resultatet 1,25 miljoner kronor per vunnet QALY. Det innebär att kostnaden per vunnet QALY hamnar ovanför tröskelvärde på en miljon kronor per QALY och att behandlingen därmed inte betraktas som kostnadseffektiv.

När kostnader för den tid som de närstående lägger på informell vård inkluderas i analysen (Scenario 2), leder det till en mindre skillnad i kostnader mellan de två alternativen, vilket är till fördel för den mest effektiva behandlingen, dvs. behandling A. Kostnaden per vunnet QALY blir då 1,1 miljoner kronor, vilket dock fortfarande är högre än tröskelvärde på en miljon kronor per QALY. Behandling A anses därför fortfarande inte som kostnadseffektiv jämfört med behandling B.

Om externa effekter för de närståendes livskvalitet i stället inkluderas i analysen (Scenario 3) sjunker den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten eftersom antalet QALYs i nämnaren stiger. Kostnaden per QALY blir då 1,04 miljoner kronor och närmar sig tröskelvärde för vad som betraktas som kostnadseffektivt.

När både kostnader för informell vård och effekter på närståendes livskvalitet inkluderas i analysen (Scenario 4), påverkar de den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten åt samma håll, dvs nedåt. Kostnaden per QALY sjunker då under tröskelvärde på en miljon kronor per vunnet QALY och den nya behandlingen betraktas som kostnadseffektiv.

Tabell 5. Resultat för Scenario 1-4 vid exempel 1

Scenario	Beräkning av ICER	Kostnad per vunnet QALY
1: Inga kostnader eller effekter hos närstående inkluderas	$\frac{(Kostnad_A^{pat} - Kostnad_B^{pat})}{(QALYs_A^{pat} - QALYs_B^{pat})} = \frac{2\,450\,000 - 1\,200\,000}{12 - 11}$	1,25 miljoner kronor
2: Kostnader för närstående inkluderas	$\frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(QALYs_A^{pat} - QALYs_B^{pat})} = \frac{1\,250\,000 - 150\,000}{1}$	1,1 miljoner kronor
3: Externa hälsoeffekter för närstående inkluderas	$\frac{(\Delta Kostnader^{pat})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{1\,250\,000}{1 + 0,2}$	1,04 miljoner kronor
4: Både kostnader och effekter för närstående inkluderas	$\frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{1\,100\,000}{1 + 0,2}$	917 000 kronor

Resultat Scenario 5: Multikriterieanalys

Om kostnader för informell vård och externa hälsoeffekter på närstående i stället hanteras utanför analysen skulle det kunna göras på liknande sätt som svårighetsgrad beaktas idag när TLV:s nämnd beslutar om subvention av läkemedel. Det skulle innebära att nämnden är beredd att acceptera en högre kostnad per QALY om en behandling har en påverkan på närstående. I ovanstående exempel skulle det innebära att man skulle utgå ifrån resultatet från Scenario 1, det vill säga 1,25 miljoner kronor per vunnet QALY, och därefter bedöma om effekterna på närstående är tillräckligt stora för att acceptera en kostnad som överstiger tröskelvärdet (se Tabell 6). I exemplet mäts effekten på närstående i QALYs men skulle också kunna mätas med ett annat mer specifikt utfallsmått som fokuserar på frågor riktade till närstående. Svårigheten blir att bedöma hur stor effekten på närstående behöver vara för att acceptera en högre kostnad.

Tabell 6. Multikriterieanalys av behandling A jämfört med behandling B, exempel 1

Tillståndets svårighetsgrad	Kostnad per QALY	Effekt på närstående
Kronisk sjukdom med en hälsorelaterad livskvalitet på 0,55 genom behandling B	1,25 miljoner kronor	Halverat behov av informell vård (värde i kronor –150 000) Ökad livskvalitet motsvarande 1 QALY

Exempel 2: Ny livsförlängande läkemedelsbehandling

I det andra exemplet utgår vi från en svår sjukdom hos vuxna som leder till sänkt livskvalitet, förkortad överlevnad samt ett behov av omvårdnad från närstående. Vidare antar vi att patienterna sedan tidigare behandlas med ett läkemedel som ingår i högkostnadsskyddet (behandling B) men att det nu finns en ny läkemedelsbehandling (behandling A) med bättre effekt på överlevnad. Behandling A leder till att patienterna lever 6 månader längre än med behandling B, men behandlingen ökar inte patienternas livskvalitet.

Population: Vuxna med svår sjukdom som påverkar både överlevnad och livskvalitet
Behandling A: Ny läkemedelsbehandling
Behandling B: Tidigare sedvanlig läkemedelsbehandling
Effekt på patienter: Behandling A leder till en genomsnittlig förlängd överlevnad på sex månader
Effekt på närstående: Den ökade överlevnaden med behandling A leder till att behovet av omvårdnad och den emotionella bördan av att patienten är sjuk kvarstår under en längre tid. Samtidigt skjuts förlusten av en närstående fram.

Kostnaderna och effekterna vid behandlingarna presenteras i Tabell 7 nedan. I exemplet antas behandling A kosta mer än behandling B. Dessutom antas den ökade överlevnaden leda till ökade kostnader för både själva läkemedelsbehandlingen och annan övrig vård. De totala kostnaderna för behandling A antas uppgå till 650 000 kronor och de totala kostnaderna för behandling B uppgå till 400 000 kronor. Behandling A antas alltså leda till en ökad kostnad på 250 000 kronor.

Eftersom patienterna behöver omvårdnad utöver det som erbjuds via personlig assistans lägger de närstående en del av sin tid på informell vård. Denna insats antas vara lika stor så länge patienterna lever vid båda behandlingarna, men eftersom behandling A leder till ökad överlevnad så behövs den informella vården under en längre tid vid denna behandling. Skillnaden i kostnader mellan de två behandlingarna ökar därför till nackdel för den

behandling som leder till längst överlevnad, dvs. behandling A. Skillnaden i kostnader för informell vård antas vara 40 000 kronor till fördel för behandling B.

Eftersom behandling A leder till förlängd överlevnad resulterar den också i fler QALYs än behandling B. Patienternas hälsorelaterade livskvalitet antas vara 0,6 med båda behandlingarna och patienterna antas i genomsnitt leva med den livskvaliteten i sex månader med behandling B och 12 månader med behandling A. Behandling A resulterar då i genomsnitt i 0,6 QALYs och behandling B i 0,3 QALYs.

Den ökade överlevnaden med behandling A antas också påverka de närståendes livskvalitet. Dels antas den ökade överlevnaden leda till en förlängd period av oro och av att ge informell vård. Således kan de närståendes livskvalitet påverkas negativt under den förlängda överlevnaden, vilket är till nackdel för den behandling som har bäst effekt på överlevnad, dvs. behandling A. Å andra sidan antas den närståendes livskvalitet påverkas positivt av att ha patienten i sitt liv och att förlusten av en närstående innebär en sorg. Förlusten inträffar i exemplet tidigare med behandling B. Detta är i stället till fördel för behandling A som leder till längst överlevnad. Svårigheterna med att inkludera förlusten av en närstående och sorg i analysen har tidigare beskrivits under avsnittet som handlar om metodologiska svårigheter. På grund av de metodologiska svårigheterna har det rekommenderats att inte inkludera sorg i hälsoekonomiska utvärderingar av behandlingar som förlänger överlevnad (55). Frågan kvarstår dock vad som i analysen antas hända med de närstående när patienten dör. I nästa avsnitt beskrivs hur effekten på de närståendes livskvalitet skulle beräknas under den ökade överlevnaden för patienterna vid olika antaganden om vad som händer med de närstående när patienten dör.

Tabell 7. Exempel 2: Kostnader och QALYs under 1 års tid

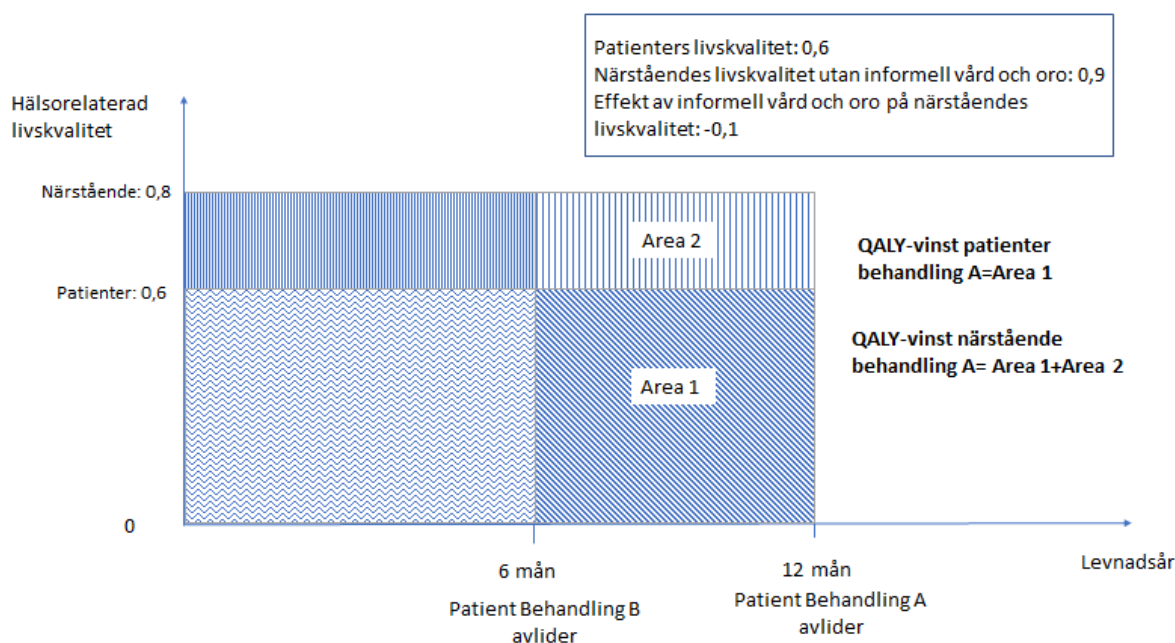
	Behandling A	Behandling B	Skillnad
Kostnader			
Läkemedel	450 000	300 000	150 000
Övrig hälso- och sjukvård	200 000	100 000	100 000
Total kostnad hälso- och sjukvård	650 000	400 000	250 000
Informell vård	80 000 kr	40 000 kr	40 000 kr
QALYs			
QALYs patienter	0,6	0,3	0,3
QALYs närstående	Se Tabell 8		

Effekter på närstående vid ökad överlevnad

Nedan beskrivs fyra alternativ för hur de närståendes livskvalitet skulle kunna hanteras i analysen (Tabell 8). I exemplen antas informell vård och oro minska de närståendes livskvalitet med 0,1, från 0,9 till 0,8. Sorg förväntas minska de närståendes livskvalitet med 0,15, från 0,9 till 0,75.

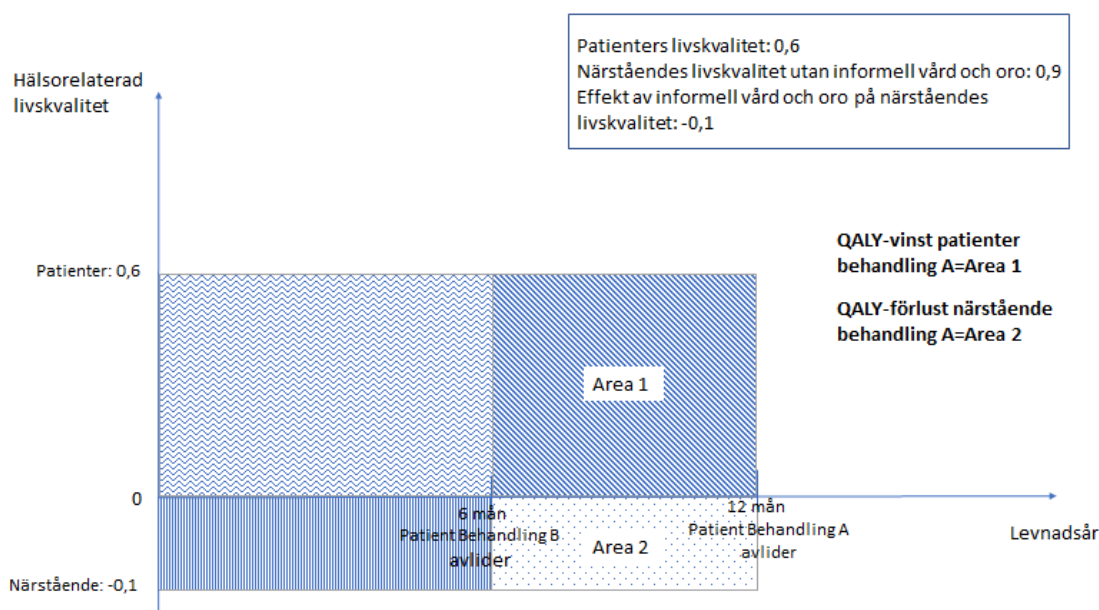
Alternativ 1 och 2

Om de externa effekterna hos närstående endast räknas med så länge patienten lever (se Figur 2) skulle det innebära att livskvaliteten för de närstående sätts till 0 när patienten dör. Om livskvaliteten hos de närstående skulle inkluderas som en livskvalitetvikt som representerar ett absolut värde på 0,8 så länge patienterna lever och sedan sättas till 0 (Alternativ 1) skulle det leda till en överskattning av effekterna för den behandling som leder till längst överlevnad. Eftersom de närståendes livskvalitet är högre än patienternas skulle det i exemplet innebära att effekten i QALYs av behandling A jämfört med behandling B till och med skulle framstå som större för de närstående (0,4 QALYs) än för patienterna (0,3 QALYs). I Figur 2 representeras QALY-vinsten för behandling A jämfört med behandling B av Area 1 för patienter och av Area 1 och 2 för närstående.



Figur 2. QALYs för patienter och närstående om externa effekter hos närstående modelleras med ett absolut värde för livskvalitet så länge patienterna lever

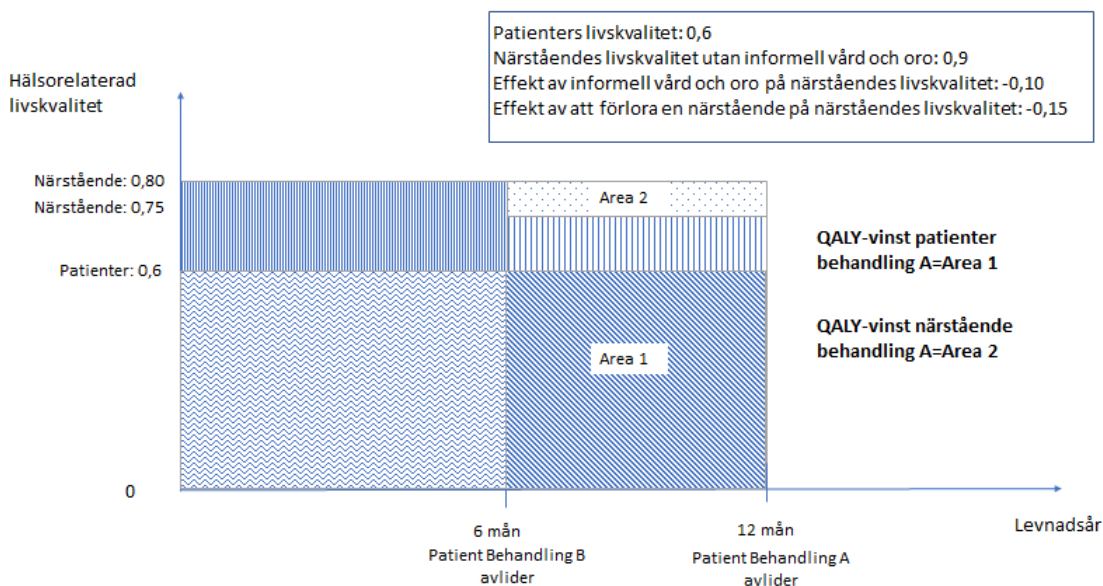
Om de externa effekterna hos närstående istället skulle modelleras som en reduktion i livskvalitet (disutility), till följd av oro och informell vård, men endast inkluderas så länge patienterna lever (Alternativ 2) skulle det istället leda till att den behandling som har bäst effekt på överlevnad ger ett lägre antal QALYs än jämförelsealternativet (Figur 3). I exemplet skulle det innebära att antalet QALYs för närstående från behandling A (-0,1 QALYs) blir lägre än från behandling B (-0,05 QALYs) och att skillnaden i det totala antalet QALYs (patienters och närståendes) mellan behandlingarna minskar till nackdel för behandling A (Tabell 8). Jämfört med behandling B ser det alltså ut som att behandling A resulterar i en QALY-vinst för patienter och en QALY-förlust för närstående. I Figur 3 representeras QALY-vinsten för patienter av Area 1 och QALY-förlusten för närstående Area 2.



Figur 3. QALYs för patienter och närstående om externa effekter hos närstående modelleras som en minskning i livskvalitet (disutility) så länge patienterna lever

Alternativ 3: Om sorg inkluderas

I ovanstående alternativ inkluderades endast effekter på närstående så länge patienterna levde. Om effekten av att förlora en närstående ska inkluderas i utvärderingen behöver det göras någon form av antagande om hur det påverkar de närståendes livskvalitet och om påverkan är olika beroende på när patienten dör och vad den närstående har för relation till patienten. I nedanstående exempel antas effekten av att förlora en närstående utgöras av sorg och påverka de närståendes livskvalitet negativt med en minskning av livskvalitet med 0,15. Om sorg endast räknas med så länge det finns en skillnad i överlevnad mellan behandlingarna (Alternativ 3) antas effekten av sorg vara lika stor oavsett när den inträffar men bli förlängd av att patienten dör tidigare. När patienterna dör förväntas alltså de närståendes livskvalitet öka med 0,1 från 0,8, som en följd av att oron minskar, men samtidigt minska med 0,15 på grund av sorg (livskvalitetsvikten landar då på 0,75). Resultatet blir 0,8 QALYs för behandling A och 0,775 QALYs för behandling B (se Tabell 8). I Figur 4 representeras QALY-vinsten för behandling A jämfört med behandling B av Area 1 för patienter och av Area 1 och 2 för närstående.



Figur 4. QALYs för patienter och närstående om effekten av sorg inkluderas under den tid som överlevnaden för patienterna skiljer sig åt mellan behandlingarna (Behandling A och B)

Tabell 8. Effekter på QALY hos närstående

	QALYs Behandling A	QALYs Behandling B	Skillnad
Om externa effekter hos närstående inte inkluderas alls vid ökad överlevnad	0	0	0
Alternativ 1: Absolut livskvalitetsvikt för närstående som sätts till 0 när patienten dör	0,80 (0,8 x 1 år)	0,40 (0,8 x 0,5 år)	0,40
Alternativ 2: Livskvalitetsreducering på grund av oro och informell vård som sätts till 0 när patienterna dör	-0,10 (-0,10 x 1 år)	-0,05 (-0,10) x 0,5 år)	-0,05
Alternativ 3: Om sorg inkluderas så länge överlevnaden skiljer sig åt	0,80 (0,8 x 1 år)	0,775 ((0,8 x 0,5 år) + ((0,8 + 0,1 - 0,15) x 0,5 år))	0,025

Resultat Scenario 1-4: Inkluderat i den hälsoekonomiska utvärderingen

Nedan presenteras kostnaden per QALY för de olika scenarierna vid exempel 2 (Tabell 9). Om inga kostnader eller effekter kopplade till närstående inkluderas (Scenario 1) blir den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten cirka 830 000 kronor per vunnet QALY. Med ett

tröskelvärde på en miljon kronor per QALY skulle den nya behandlingen därmed betraktas som kostnadseffektiv.

Om kostnader för informell vård inkluderas i analysen (Scenario 2), ökar kostnaden per vunnet QALY till cirka 970 000 kronor per QALY och närmar sig tröskelvärdet.

Om den externa effekten på närstående inkluderas som ett absolut värde så länge patienterna lever (Scenario 3, Alternativ 1), innebär det att kostnaden per vunnet QALY sjunker rejält till cirka 360 000 kronor per vunnet QALY. Om vi däremot i stället inkluderar effekten som en minskning av de närståendes livskvalitet så länge patienterna lever (Scenario 3, Alternativ 2), ökar i stället kostnaden per QALY till 1 miljon kronor eftersom minskningen sätts till 0 när patienterna dör. Om effekten av sorg på de närståendes livskvalitet räknas med i analysen och denna är större än effekten av informell vård och oro (Scenario 3, Alternativ 3), minskar kostnaden per QALY till cirka 770 000 kronor.

Om både kostnader för informell vård och livskvalitetseffekter hos de närstående räknas med i analysen (Scenario 4), beror resultatet även här på hur de närståendes livskvalitet hanteras när patienterna dör. I de fall som kostnaderna för informell vård och de externa effekterna på de närståendes livskvalitet påverkar kostnadseffektivitetskvoten i samma riktning hamnar kostnaden per QALY ovanför tröskelvärdet och behandling A betraktas inte längre som kostnadseffektiv.

Tabell 9. Resultat för scenario 1-4 vid exempel 2

Scenario	Beräkning av ICER	Kostnad per vunnet QALY
1: Inga kostnader eller effekter hos närstående inkluderas	$\frac{Kostnad_A^{pat} - Kostnad_B^{pat}}{(QALYs_A^{pat} - QALYs_B^{pat})} = \frac{650\,000 - 400\,000}{0,6 - 0,3} = \frac{250\,000}{0,3}$	833 333 kronor
2: Kostnader för närstående inkluderas	$\frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(QALYs_A^{pat} - QALYs_B^{pat})} = \frac{250\,000 + 40\,000}{0,3}$	966 667 kronor
3: Externa hälsoeffekter för närstående inkluderas	$\text{Alt 1: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{250\,000}{0,3 + 0,4}$ $\text{Alt 2: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{250\,000}{0,3 - 0,05}$ $\text{Alt 3: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{250\,000}{0,3 + 0,025}$	Alt 1: 357 000 kr Alt 2: 1 miljon kr Alt 3: 769 231 kr
4: Både kostnader och effekter för närstående inkluderas	$\text{Alt 1: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{290\,000}{0,3 + 0,4}$ $\text{Alt 2: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{290\,000}{0,3 - 0,05}$ $\text{Alt 3: } \frac{(\Delta Kostnader^{pat}) + (Kostnad_A^{när} - Kostnad_B^{när})}{(\Delta QALYs^{pat}) + (QALYs_A^{närst} - QALYs_B^{närst})} = \frac{290\,000}{0,3 + 0,025}$	Alt 1: 414 286 kr Alt 2: 1 160 000 kr Alt 3: 892 308 kr

Resultat Scenario 5: Multikriterieanalys

Om kostnaderna och effekterna för närstående hanteras utanför analysen utgår vi från kostnaden per vunnet QALY på cirka 830 000 kronor. Frågan är då om kostnaderna för informell vård och eventuella negativa effekter på närstående kan göra att det ställs krav på en lägre kostnad per QALY för att behandlingen ska kunna godkännas för subvention.

Tabell 10. Multikriterieanalys av behandling A jämfört med behandling B, exempel 2

Tillståndets svårighetsgrad	Kostnad per QALY	Effekt på närstående
Patienterna har med behandling B i genomsnitt 6 månader kvar att leva	833 333 kronor per QALY	Ökad kostnad för informell vård (40 000 kronor)
Patienternas hälsorelaterade livskvalitet skattas till 0,6		Minskad livskvalitet på grund av förlängd period av informell vård och oro (-0,1 under 6 månader)
		Ökad livskvalitet hos närstående på grund av att patienten lever längre och sorgen skjuts upp (+0,15 under en period av 6 mån)

Kommentarer exempel 1 och 2

Ovanstående exempel beskriver hur externa effekter hos närstående kan beaktas i en svensk kontext och vilka konsekvenser det skulle kunna ge. Det bör betonas att ovanstående exempel är hypotetiska och inte bör betraktas som heltäckande.

Det första exemplet visade hur kostnaden per QALY sjunker när externa kostnader och effekter hos närstående inkluderas i en hälsoekonomisk analys av en behandling som har en positiv effekt på patienternas livskvalitet jämfört med alternativet. Både kostnaden för tiden som läggs på informell vård och påverkan på de närståendes livskvalitet sänker kostnaden per vunnet QALY. Det betyder att behandlingar som inte annars hade betraktats som kostnadseffektiva kan hamna under tröskelvärdet för vad vi är beredda att betala per QALY när kostnader för informell vård och/eller effekter på närståendes livskvalitet inkluderas i analysen. Det finns även andra exempel (som inte analyseras i den här rapporten) på hur effekter på patienters livskvalitet kan påverka de närstående. Det är till exempel tänkbart att en behandling som ökar patienters livskvalitet kan möjliggöra vård i hemmet i stället för på sjukhus. Det skulle då kunna leda till en negativ påverkan på de närståendes livskvalitet när behovet av informell vård ökar. Att inkludera detta som en kostnad för informell vård eller en effekt på närståendes livskvalitet skulle påverka kostnaden per QALY i motsatt riktning jämfört med exempel 1, dvs. att kostnaden per QALY i stället skulle öka. Å andra sidan skulle möjligheten att vårdas i hemmet minska kostnaderna för hälso- och sjukvården och det är osäkert hur den totala kostnaden per QALY skulle påverkas.

Det andra exemplet visade att en behandling som främst påverkar överlevnad och som tidigare betraktades som kostnadseffektiv kan komma att inte längre göra det när externa kostnader och effekter hos närstående inkluderas i analysen. Kostnaderna för informell vård

påverkar entydigt resultaten i den riktningen. När det gäller externa effekter på närståendes livskvalitet är det mer oklart hur det kommer att påverka resultatet då det beror av hur vi hanterar sorg samt hur de närståendes livskvalitet mäts och modelleras. Resultatet från analysen påverkas också av huruvida sorgen av att förlora en närstående påverkar livskvaliteten mer än den informella vården och oron under tiden patienten lever. Den relationen påverkas bland annat också av hur väl de instrument vi använder för att mäta livskvalitet fångar effekterna av sorg.

I exemplet beaktades endast effekten av sorg under den tid som det var en skillnad i patienternas överlevnad. Det är dock möjligt att effekten av att förlora en närstående beror av när patienten dör och att effekten av att patienterna lever längre efter en viss behandling i så fall kan kvarstå under en längre tid. Det är också möjligt att relationen mellan den närstående och den som avlider, samt när i patientens och/eller i de närståendes liv dödsfallet sker, kan inverka på hur den närståendes livskvalitet påverkas.

Om man som i ett av scenarierna i exemplen räknar med informell vård som en kostnad i analyserna och samtidigt väger in hur de närståendes livskvalitet påverkas av att ge informell vård finns en risk för dubbelräkning som kan leda till en överskattning av effekten på närstående. I litteraturen har det därför rekommenderats att på kostnadssidan bara väga in den informella vårdens påverkan på förlorad produktion (54). För analyser som antar ett samhällsperspektiv skulle alltså effekten på närståendes livskvalitet och kostnaderna för den informella vårdens påverkan på produktion inkluderas i analysen. Med tanke på att TLV generellt inte beaktar effekter på produktionsbortfall kopplade till patienter kan det emellertid verka inkonsekvent att räkna med förlorad arbetstid för närstående. Alternativet blir då att i den svenska kontexten bara inkludera den informella vården som sker på fritiden antingen som en extern kostnad, eller att bara inkludera effekten av informell vård och oro som en effekt på närståendes livskvalitet.

I båda exemplen räknades endast en närstående per patient med i analysen. Valet att endast inkludera en närstående gjordes då det räcker för att visa hur resultaten från analyserna kommer att påverkas. Ju fler närstående som inkluderas desto större blir emellertid effekten på det totala antalet QALYs eller kostnader. Om många närstående inkluderas kan effekterna på närstående till och med komma att väga tyngre än effekterna på patienterna.

I exemplen visades skillnaderna mellan att inkludera externa effekter på närstående i den ekonomiska utvärderingen och att beakta dem utanför den ekonomiska utvärderingen i en multikriterieanalys. Att beakta dem utanför den ekonomiska utvärderingen ger en större frihet för beslutsfattaren när det gäller hur dessa effekter ska vägas in men ökar också otydligheten kring vilken vikt effekterna får i besluten. Det bör dock betonas att det finns metoder för att väga samman de olika kriterierna i en multikriterieanalys på ett mer avancerat sätt.

Ett annat sätt att väga in de externa effekterna på närstående hade kunnat vara att använda sig av multiplikatormetoden (42). Då hade skillnaden i totala antalet QALYs istället beräknats

genom att multiplicera skillnaden i QALYs för patienterna med en multiplikator som representerar relationen mellan patienternas och de närståendes hälsa. För att kunna applicera metoden behövs information om värdet för multiplikatorn som representerar relationen mellan patienternas effekt på hälsa och effekten på närstående. Metoden erbjuder även ett sätt att justera tröskelvärdet för att ta hänsyn till den ökade alternativkostnaden när externa effekter hos närstående vägs in. Även vid tillämpning av den additiva modellen, som använts i våra exempel, kan tröskelvärdet behöva justeras, vilket diskuteras i nästa avsnitt.

Diskussion av konsekvenser i en svensk kontext

Syftet med den här rapporten var att öka kunskapen om hur externa effekter hos närstående kan beaktas vid beslut om subvention av läkemedel. Fokus har varit på hur externa effekter på närstående kan beaktas i TLV:s beslut om huruvida läkemedel bör ingå i högkostnadsskyddet eller inte. För att uppnå syftet gjordes en översikt av den hälsoekonomiska litteraturen inom området samt en teoretisk analys av möjlig tillämpning i den svenska kontexten.

Kunskapsöversikten identifierade ett flertal publikationer som argumenterat för eller emot att beakta externa effekter hos närstående. Det huvudsakliga argumentet för att beakta dessa effekter har varit att effekterna är reella och påverkar den totala hälsan i befolkningen. Att inte beakta dessa effekter när vi fattar beslut om allokering av resurser skulle därför innebära att vi inte använder våra gemensamma resurser på ett sätt som maximerar befolkningens hälsa. Ett annat argument för att beakta externa effekter hos närstående är att det skulle vara mer jämlikt ur ett befolkningsperspektiv att beakta alla hälsoeffekter oavsett vem som berörs och vem som är den primära målgruppen för en intervention. De primära argumenten emot att beakta externa effekter hos närstående har varit att det kan leda till en omfördelning av resurser från patienter till närstående på ett sätt som kanske inte är önskvärt samt att antalet närstående till en patient kan påverka beslutet. Därutöver uppkommer en mängd utmaningar avseende hur dessa effekter ska mätas och beaktas på ett rättvisande sätt, vilket skulle kunna leda till en ökad godtycklighet i beslutsfattandet.

Analysen av tillämpning i en svensk kontext visar hur externa kostnader och effekter hos närstående kan påverka resultaten från en hälsoekonomisk analys. Exempelen visar att inkludering av externa effekter på närstående inte nödvändigtvis alltid påverkar utvärderingarnas resultat åt samma håll. Översikten av den hälsoekonomiska litteraturen har emellertid visat att de flesta hälsoekonomiska utvärderingar som inkluderat externa effekter hos närstående har påverkats i samma riktning som i rapportens första exempel, dvs. att kostnaden per QALY blir lägre för den behandling som har störst effekt (56, 57, 62).

Även alternativkostnaden påverkas

För att bedöma om en behandling är kostnadseffektiv jämfört med en annan behöver kostnaden per vunnen QALY sättas i relation till ett tröskelvärde för vad som betraktas som kostnadseffektivt. I teorin är tröskelvärdet tänkt att representera alternativkostnaden, dvs. värdet av en alternativ användning av hälso- och sjukvårdens resurser. Tröskelvärdet kan då användas för att bedöma om de nya behandlingar som övervägs för subvention bidrar med mer hälsa per krona än den vård som skulle komma att ersättas av den nya behandlingen. Eftersom det är svårt att veta vad som kommer att ersättas när en ny behandling introduceras, används ibland tröskelvärden som satts utifrån gällande praxis. Tröskelvärdet skulle dock också kunna sättas utifrån den genomsnittliga kostnaden för att producera 1 QALY i hälso- och sjukvårdssystemet. Om den genomsnittliga kostnaden för att producera 1 QALY i

systemet till exempel är 1 miljon kronor behöver den nya behandlingen producera mer än 1 QALY för 1 miljon kronor.

Eftersom den vård som trängs undan också kan ha externa effekter hos närstående är det troligt att kostnaden per vunnen QALY även för denna vård ändras om externa effekter hos närstående inkluderas. Det innebär att det inte bara är effekterna för en ny behandling som i så fall kan komma att ändras om externa effekter hos närstående beaktas, utan även den nya behandlingens alternativkostnad. En sådan ändrad alternativkostnad talar för att det skulle behövas en justering av tröskelvärdet för vad som betraktas som kostnadseffektivt. Om tröskelvärdet tidigare representerat den genomsnittliga kostnaden för att producera 1 QALY för patienter behöver det nya tröskelvärdet representera hur mycket det i genomsnitt kostar att uppnå 1 QALY för patienter och närstående. Om behandlingarna i systemet till exempel i genomsnitt producerar 1,2 QALYs för patienter och närstående till en kostnad av 1 miljon kronor blir det nya tröskelvärdet cirka 830 000 kronor per QALY (1 miljon/1,2 QALYs). I litteraturen förekommer studier som, i linje med multiplikatormetoden, justerat tröskelvärdet med hjälp av värden för den genomsnittliga effekten på närståendes hälsa (QALYs) i relation till effekten på patienternas hälsa (37, 42). Värdet som använts kommer från tidigare studier som indikerat att den genomsnittliga externa effekten på närstående motsvarar cirka 16 procent av effekten på patientens hälsa (8, 61).

I praktiken har TLV ingen egen budgetbegränsning för de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen. Att inkludera externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel i öppenvården i Sverige skulle därför ur TLV:s perspektiv vara möjligt utan att göra en justering av tröskelvärdet. Det är emellertid troligt att fler behandlingar då skulle komma att betraktas som kostnadseffektiva och godkännas för subvention. Det skulle innebära att kostnaderna för subvention av läkemedel skulle bli större. Högre kostnader för subvention av läkemedel skulle innebära att resurser behöver tas från något annat område inom hälso- och sjukvården, att hela hälso- och sjukvårdsbudgeten skulle behöva utökas genom att omfördela resurser från något annat område, eller att de totala offentliga intäkterna skulle behöva bli högre. Oavsett var resurserna kommer ifrån har även dessa en alternativ användning som kan ha en effekt på såväl patienter som närstående.

I NICE:s rapport om rekommendationer för hur och när vårdgivares livskvalitet bör inkluderas presenteras en möjlig ansats för att beakta externa effekter hos närstående utan att behöva justera tröskelvärdet (55). Ansatsen utgår från ett antagande om att de flesta behandlingar som idag ingår i systemet har en extern effekt hos närstående och att endast externa effekter hos närstående som är högre än den genomsnittliga effekten därför bör beaktas. I rapporten föreslås två olika alternativ för att hantera detta. I den svenska kontexten för subvention av öppenvårdsläkemedel skulle det första alternativet innebära att TLV skulle ta reda på den genomsnittliga externa effekten hos närstående för alla de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen och subtrahera den effekten från de externa effekter hos närstående som presenteras i företagens ansökningar. Det andra alternativet ligger närmare det sätt som TLV idag hanterar svårighetsgrad. Det innebär att låta TLV:s kansli eller nämnd göra en

bedömning av huruvida de tillstånd som läkemedlen riktar sig till har en särskilt stor extern effekt hos närstående, och om läkemedlen därför förväntas leda till större externa effekter hos närstående än genomsnittet. Det bör dock beaktas att även om detta skulle gälla ett begränsat antal läkemedel skulle det fortfarande leda till ökade kostnader, som behöver tas någonstans ifrån, och har en alternativ användning.

Omfördelning av resurser från patienter till närstående

I litteraturen görs en skillnad mellan ekonomiska utvärderingar som görs i beskrivande syfte och de som används för underlag för beslut om allokering av resurser (43, 49). Det argumenteras för att externa effekter hos närstående bör inkluderas när analyserna görs i beskrivande syfte men att det kan vara problematiskt att inkludera dessa effekter när ekonomiska utvärderingar används som underlag för allokering av resurser. Det senare eftersom det kan leda till oönskade effekter på fördelningen av vård och hälsa. Eftersom den här rapporten fokuserar på användningen av ekonomiska utvärderingar som underlag för beslut om subvention kan dessa fördelningseffekter inte bortses.

Om tröskelvärde för vad vi är villiga att betala per QALY justeras nedåt innebär det att behandlingar som skulle ha betraktats som kostnadseffektiva när bara effekter på patienter inkluderades kan komma att hamna ovanför tröskelvärdet och därmed inte längre betraktas som kostnadseffektiva. Det kan i sin tur leda till att dessa läkemedel inte godkänns för subvention och att det sker en omfördelning av resurser från patienters hälsa till närståendes hälsa. Om tröskelvärdet inte justeras, och i stället endast externa effekt hos närstående som är större än genomsnittet beaktas, innebär det fortfarande att läkemedel med externa effekter på närstående prioriteras högre och att det kan uppstå en ojämlikhet mellan patientgrupper med sjukdomar som påverkar närstående på olika sätt. På längre sikt skulle den högre betalningsviljan för läkemedel som har externa effekter på närstående också kunna ge incitament att styra forskningsmedel mot läkemedel som har potentiell nytta för närstående.

I rapporten lyfts också exempel på behandlingar vars kostnadseffektivitetskvot kan bli högre av att externa kostnader och effekter på närstående inkluderas i analysen. Det kan i teorin innebära att en behandling som annars skulle ha inkluderats i högkostnadsskyddet skulle kunna bli nekad subvention på grund av hur behandlingen påverkar patientgruppens närstående om dessa effekter beaktas. I litteraturen har det diskuterats om det är acceptabelt att patienter blir nekade behandling på grund av hur behandlingen påverkar deras närstående (43, 53). För att dessa situationer ens skulle kunna uppstå förutsätts det emellertid att det i analyserna alltid presenteras hur läkemedlen påverkar externa effekter hos närstående, oavsett om effekterna är positiva eller negativa.

TLV beskriver att myndigheten tillämpar ett samhällsperspektiv och har traditionellt vägt in indirekta kostnader som produktionsbortfall i analysen. Efter en översyn av myndighetens tillämpning av den etiska plattformen har TLV emellertid kommit fram till att det krävs en försiktighet i när det gäller att väga in det ekonomiska värdet av produktion eftersom det finns en risk för att personer som inte bidrar till produktion på arbetsmarknaden kan komma att

diskrimineras (18). I nuläget presenteras därför resultaten från den ekonomiska analysen både med och utan produktionsbortfall. Ett tänkbart scenario skulle kunna vara att externa effekter hos närstående hanteras på ett liknande sätt som produktionsbortfall, dvs. att de vägs in i en känslighetsanalys. Att mäta och väga in dessa kostnader i analyserna skulle emellertid vara kostsamt för läkemedelsföretag som ansöker om subvention och bedöms vara svårt att motivera om de inte ska vägas in i beslutet. För att vägleda hur externa effekter hos närstående bör hanteras i TLV:s beslut om subvention av läkemedel behövs därför en djupare översyn av huruvida de konsekvenser som det kan få för hälsa bland patienter och i befolkningen går i linje med den etiska plattformen för prioriteringar i hälso- och sjukvården.

Vilka effekter hos närstående bör ingå?

I genomgången av den hälsoekonomiska litteraturen gjordes en inventering över vilka potentiella externa effekter hos närstående som togs upp i litteraturen. Dessa kunde i huvudsak delas upp i tre områden; vårdgivareffekten, familjeeffekten och ändrat hälsobeteende. Samtliga dessa effekter kan dessutom delas in i påverkan på somatisk respektive psykisk hälsa. Därutöver finns även påverkan på icke-hälsorelaterade domäner.

Det har rekommenderats att endast beakta externa effekter hos informella vårdgivare, dvs. inte de hos andra närstående (55). Argumentet för det är att det är osäkert hur stor familjeeffekten är på hälso-relaterad livskvalitet och att det saknas metoder för att väga in dessa effekter. Familje-effekten och vårdgivareffekten har emellertid båda visats ha ett samband med vårdgivares hälsa och kan vara svåra att hålla isär hos de som både är närstående och vårdgivare (8, 30). Att inte justera för familjeeffekten kan därför leda till en överskattning av vårdgivareffekten. En sådan överskattning skulle kunna leda till omotiverade skillnader mellan patientgrupper vars närstående är informella vårdgivare och de vars närstående endast påverkas av familjeeffekten.

Översikten visade att det finns ett antal generiska och vårdgivarspecifika instrument som kan användas för att mäta externa effekter hos närstående. De vårdgivarspecifika instrumenten är speciellt framtagna för att fånga effekter hos informella vårdgivare och innehåller således domäner som anses relevanta för personer som ger informell vård. Om effekterna på närstående ska inkluderas i de ekonomiska utvärderingarna kräver det emellertid att effekten på närstående mäts med ett mått som kan ge preferens-baserade indexvärden för beräkning av QALYs. Det kan till exempel vara instrument som EQ-5D, HUI eller SF-6D, men som översikten visat finns det även vissa vårdgivarspecifika instrument som har den typen av värderingssystem.

För att QALYs för närstående ska kunna adderas till QALYs för patienter bör de livskvalitetsvikter som används för närstående mäta samma begrepp (dvs. hälsa eller hälsorelaterad livskvalitet) och vara på samma skala som patienternas livskvalitetsvikter. Det är därför tankeväckande att det i jämförelser mellan vårdgivarspecifika och generiska instrument har bedömts att de vårdgivarspecifika instrumenten mäter livskvalitet i en bredare bemärkelse än hälsa (117). Detta lyfts även av Feeny och medarbetare som menar att de

vårdspecifika instrumenten är olämpliga för att generera QALYs då vissa domäner ligger bortom det som vanligtvis betraktas som en del av hälsorelaterade livskvalitet (46). Detta talar för att de generiska instrument som TLV rekommenderar för beräkning av QALYs för patienter även bör rekommenderas för närstående. Hur väl de generiska instrumenten kan fånga effekter hos närstående är ännu oklart men det tycks finnas visst stöd för att EQ-5D och SF-6D har begreppsvaliditet för att mäta hälsorelaterad livskvalitet hos närstående (68, 108, 109).

Om externa effekter på närstående hålls utanför den ekonomiska utvärderingen och i stället beaktas i en multikriterieanalys öppnas möjligheten att använda icke-preferens-baserade instrument. Frågan kring vilka instrument som ska användas bör emellertid hänga samman med vad som bedöms vara relevanta effekter att fatta beslut utifrån. Enligt hälso- och sjukvårdslagen är målet med hälso- och sjukvården en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Fokuset på hälsa speglas i tillämpningen av hälsoekonomiska utvärderingar där traditionellt endast hälsorelaterade aspekter av livskvalitet ingått. Detta väcker frågan om det finns stöd för att beakta icke-hälsorelaterade aspekter för närstående när de inte inkluderas för patienter. För att bedöma vilka instrument som kan och bör användas för att mäta närståendes livskvalitet i TLV:s underlag räcker det alltså inte att bedöma instrumentens mätegenskaper. Det behövs därutöver en bedömning av vilka aspekter av livskvalitet som bör styra hur vårdens resurser fördelas. När detta är utrett kan översikten av tillgängliga instrument och deras mätegenskaper i den här rapporten utgöra ett lämpligt underlag för val mellan olika instrument.

Behov av kontinuitet och systematik i hanteringen av närståendes effekter

Beslut om subvention av läkemedel är ofta avgörande för om läkemedlen kommer att användas och kan, på grund av begränsade offentliga resurser, leda till att annan vård inte kan erbjudas. Det är således av stor betydelse att besluten grundar sig på principer som används konsekvent. Om tydlighet saknas för hur externa effekter på närstående ska beaktas i eller utanför kostnadseffektivitetsanalyser öppnar det för godtycklighet, något som kan få konsekvenser för patienters hälsa.

Hittills har externa effekter hos närstående sällan inkluderats i beräkningarna, och om de har inkluderats har det sällan påverkat något beslut. På så sätt har det funnits en kontinuitet i hur närstående beaktats. Om detta ändras är det viktigt att även den ansats som väljs framöver präglas av kontinuitet. I de fall som närståendes effekter varit med i analyserna (exempelvis vid ansökningar om subvention till NICE) har det i de allra flesta fall främjat kostnadseffektiviteten av det aktuella läkemedlet. Förklaringen till det kan vara att det saknats incitament att ta med dessa effekter om de inte varit till fördel för den behandling som utvärderats.

Metoden som innebär att beakta externa effekter hos närstående utanför den hälsoekonomiska analysen, på ett liknande sätt som TLV idag hanterar svårighetsgrad (dvs. att acceptera en högre kostnad per QALY för svårare tillstånd), kan betraktas som en görlig ansats. Den riskerar samtidigt att öka godtyckligheten och minska transparensen i bedömningarna eftersom de som fattar beslutet om subvention kommer att behöva göra en egen bedömning av hur stor vikt som bör läggas vid effekten på närstående. Om de metodologiska svårigheterna med att inkludera externa effekterna hos närstående i den hälsoekonomiska analysen är stora finns emellertid en risk att metodval och enskilda intressen kan påverka analysens resultat. För att främja kontinuitet och systematik även vid ett beaktande av externa effekter hos närstående behövs därför tydliga riktlinjer för hur dessa effekter ska vägas in.

Rapporten pekar på flera metodologiska avvägningar och svårigheter som kan påverka vilken vikt som ges till de externa effekterna hos närstående. En av de avvägningar som måste göras är hur effekten av att förlora en närstående bör inkluderas i analysen och hur länge effekten på de närstående bör mätas efter att patienterna inte längre lever. Analysen av tillämpning i en svensk kontext visar hur olika antaganden om vad som händer med de närståendes livskvalitet när en patient dör kan påverka utvärderingens resultat. En rapport av NICE beskriver också dessa svårigheter och i rapporten rekommenderas därför att sorg inte ska inkluderas i analyserna (55). Om bara den negativa effekten av informell vård och oro inkluderas så länge patienten lever blir effekten på närstående emellertid positiv när patienten dör. Detta är ett antagande som sannolikt ofta inte stämmer med verkligheten. Legemiddelverket i Norge har istället rekommenderat att inte alls inkludera externa effekter på närstående vid ökad överlevnad (80). Även om det behövs fler studier inom detta område skulle TLV vid beslut om att beakta externa effekter hos närstående behöva ta ställning till hur dessa effekter vid ökad överlevnad bör hanteras med den kunskap som finns idag.

En annan viktig metodologisk aspekt är hur många närstående som bör inkluderas i analyserna. Bland de hälsoekonomiska utvärderingar som inkluderat effekter på närstående varierar antalet närstående som inkluderats mellan en och fyra (56). I rapporten av NICE rekommenderas att endast inkludera den primära informella vårdgivaren i grundanalysen eftersom det är effekten för den personen det sannolikt finns bäst vetenskapligt stöd för (55). Om det finns stöd för att fler informella vårdgivares hälsorelaterade livskvalitet påverkas kan dessa inkluderas i känslighetsanalyser. Att begränsa sig till en närstående kanske kan motiveras utifrån argumentet att antalet närstående en patient har inte ska påverka prioriteringen. Samtidigt gör den begränsningen att huvudargumentet för inkludering av närståendes effekter, det vill säga att beakta reella effekter på hälsa, inte längre uppfylls. Även en begränsning till två närstående hamnar någonstans mellan de olika argumenten. Frågan om var gränsen går för vilka närstående som bör inkluderas är således inte enkel men blir möjligtvis lättare om de externa effekterna hos närstående hanteras utanför analysen.

Andra frågor där TLV skulle behöva ta ställning är huruvida det bör beaktas att externa effekter hos närstående kan påverkas av relationen mellan patient och närstående samt vilken grad av vetenskapligt stöd som behövs för att externa effekter hos närstående ska beaktas (6,

55). En relaterad fråga är om även påverkan av informell vård på närståendes hälso- och sjukvårdskonsumtion bör inkluderas (55).

Slutsatser

Rapporten visar att det finns en samsyn i litteraturen avseende att externa effekter hos närstående är reella effekter som kan ha betydelse för de närståendes hälsorelaterade livskvalitet. Effekterna kan uppstå som en konsekvens av att vara informell vårdgivare men också av att bry sig om och vara nära någon som har en sjukdom. Att inte beakta dessa effekter när vi fattar beslut om hälso- och sjukvårdens resurser skulle innebära att samhällets gemensamma resurser inte används på ett sätt som maximerar befolkningens hälsa och kan betraktas som ojämnt ur ett befolkningsperspektiv. Att beakta externa effekter hos närstående kan dock också leda till oönskade effekter på fördelningen av hälsa. Det beror på att det kan leda till en omfördelning av resurser från patienter till närstående samt att antalet närstående till en patient kan komma att påverka besluten om subvention. För att kunna bedöma huruvida externa effekter hos närstående bör beaktas vid beslut om subvention av läkemedel behövs därför en översyn genomföras av huruvida det är i linje med den svenska etiska plattformen för prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

Om externa effekter hos närstående ska beaktas kan det göras på olika sätt. Ett sätt är att väga in effekterna utanför den hälsoekonomiska analysen i likhet med hur TLV hanterar sjukdomens svårighetsgrad idag. Det finns också metoder för att inkludera externa effekter hos närstående i den hälsoekonomiska analysen. Rapporten pekar på flera metodologiska avvägningar som kan påverka de ekonomiska utvärderingarnas resultat. För att främja systematik och kontinuitet rekommenderas att TLV tar ställning till hur dessa bör hanteras i de ansökningar som företagen skickar in. Vilka effekter hos närstående som bör beaktas och vilka utfallsmått som kan användas bör vägledas av vad som är hälso- och sjukvårdens mål och gå i linje med vilka effekter som inkluderas för patienter. Övriga aspekter som behöver ett ställningstagande är hur många närstående per patient som ska beaktas, om och hur externa effekter på närstående bör beaktas när en behandling leder till ökad överlevnad, vilket vetenskapligt stöd som krävs för att externa effekter hos närstående ska beaktas, samt om relationen mellan närstående och patient bör påverka storleken på de externa effekterna hos närstående. Oavsett vilken ansats som tillämpas bör det tas i åtanke att alternativkostnaden för de läkemedel som utvärderas också ändras och att det kan behövas en justering av betalningsviljan per vunnen QALY (tröskelvärdet).

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Om TLV 2021 [Available from: <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv.html>].
2. Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., (2002).
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd. Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. TLVAR 2017:12017.
4. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Osäker effekt och höga priser på precisionsmedicin utmanar. 2021.
5. Gustavsson E, Juth N, Raaschou P, Bonnard A, Davidson T, Lärfars G, et al. Sjukdomsmodifierande läkemedel mot Alzheimers sjukdom - etiska aspekter av prioriteringar och screening. 2020.
6. Pennington B, Wong R. Modelling carer health-related quality of life in NICE technology appraisals and highly specialised technologies. UK: University of Sheffield; 2019.
7. American Psychological Association. Significant other: APA Dictionary of Psychology; 2020 [cited 2021 28th December]. Available from: <https://dictionary.apa.org/significant-other>.
8. Bobinac A, Van NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Health effects in significant others: Separating family and care-giving effects. *Medical Decision Making*. 2011;31(2):292-8.
9. Al-Janabi H, Flynn TN, Coast J. QALYs and carers. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(12):1015-23.
10. Graff MJ, Adang EM, Vernooij-Dassen MJ, Dekker J, Jönsson L, Thijssen M, et al. Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *Bmj*. 2008;336(7636):134-8.
11. Morris S. Economic analysis in health care. 2nd ed. ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2012.
12. Dahlberg L, Demack S, Bamba C. Age and gender of informal carers: A population-based study in the UK. *Health and Social Care in the Community*. 2007;15(5):439-45.
13. Davidson T, Levin LÅ. Is the societal approach wide enough to include relatives? Incorporating relatives' costs and effects in a cost-effectiveness analysis. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2010;8(1):25-35.
14. Van Den Berg B, Brouwer WBF, Koopmanschap MA. Economic valuation of informal care: An overview of methods and applications. *European Journal of Health Economics*. 2004;5(1):36-45.
15. Sveriges Riksdag. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-201730_sfs-2017-302017 [cited 2021 28th December].
16. Sandman L. The ethical platform for priority setting <https://liu.se/en/article/the-ethical-platform-for-priority-setting2022> [cited 2021 28th December].
17. Drummond M, Schulpher M, Claxton K, Stoddart M, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2015.
18. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Handbok för företag vid ansökan om subvention och pris för läkemedel 2021.
19. Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(11):1229-36.

20. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess*. 2015;19(14):1-503, v-vi.
21. Siverskog J, Henriksson M. Estimating the marginal cost of a life year in Sweden's public healthcare sector. *Eur J Health Econ*. 2019;20(5):751-62.
22. Eldessouki R, Dix Smith M. Health Care System Information Sharing: A Step Toward Better Health Globally. *Value Health Reg Issues*. 2012;1(1):118-20.
23. EUnetHTA Joint Action WPS, Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, et al. Is There a European View on Health Economic Evaluations? Results from a Synopsis of Methodological Guidelines Used in the EUnetHTA Partner Countries. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(1):59-76.
24. Culyer AJ. The nature of the commodity 'health care' and its efficient allocation 1. *Oxford Economic Papers*. 1971;23(2):189-211.
25. Culyer AJ. The normative economics of health care finance and provision. *Oxford Review of Economic Policy*. 1989;5(1):34-58.
26. Culyer AJ, Simpson H. Externality Models and Health: a Rückblick over the last Twenty Years*. *Economic Record*. 1980;56(154):222-30.
27. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, M.C. W. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
28. Basu A, Meltzer D. Implications of spillover effects within the family for medical cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics*. 2005;24(4):751-73.
29. Brouwer WB. Too important to ignore: informal caregivers and other significant others. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):39-41.
30. Bobinac A, van Exel NJA, Rutten FFH, Brouwer WBF. Caring for and caring about: Disentangling the caregiver effect and the family effect. *Journal of Health Economics*. 2010;29(4):549-56.
31. Bonomi AE, Boudreau DM, Fishman PA, Meenan RT, Revicki DA. Is a family equal to the sum of its parts? Estimating family-level well-being for cost-effectiveness analysis. *Quality of Life Research*. 2005;14(4):1127-33.
32. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *Jama*. 1999;282(23):2215-9.
33. Whitlach C. Distress and Burden for Family Caregivers. In: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B, editors. *Health Economics of Dementia*. Chichester: Wiley 1998.
34. Cohen CA, Colantonio A, Vernich L. Positive aspects of caregiving: rounding out the caregiver experience. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(2):184-8.
35. Nolan M, Grant G, Keady J. *Understanding Family Care: A Multidimensional Model of Caring and Coping*. Cornell University: Open University Press; 1996.
36. Wittenberg E, Saada A, Prosser LA. How illness affects family members: a qualitative interview survey. *Patient*. 2013;6(4):257-68.
37. Bhadhuri A, Al-Janabi H, Jowett S, Jolly K. Incorporating Household Spillovers in Cost Utility Analysis: A Case Study Using Behavior Change in COPD. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2019;35(3):212-20.
38. Christakis NA. Social networks and collateral health effects. *BMJ*. 2004;329(7459):184-5.
39. Falba TA, Sindelar JL. Spousal Concordance in Health Behavior Change. *Health Services Research*. 2008;43(1p1):96-116.
40. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W, Trotter C, Glennie L, Hannigan L, et al. Measuring Health Spillovers for Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis. *Health Econ*. 2016;25(12):1529-44.

41. Lavelle TA, Wittenberg E, Lamarand K, Prosser LA. Variation in the spillover effects of illness on parents, spouses, and children of the chronically ill. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(2):117-24.
42. Al-Janabi H, Van Exel J, Brouwer W, Coast J. A framework for including family health spillovers in economic evaluation. *Medical Decision Making*. 2016;36(2):176-86.
43. Al-Janabi H, McCaffrey N, Ratcliffe J. Carer preferences in economic evaluation and healthcare decision making. *Patient*. 2013;6(4):235-9.
44. Brouwer WBF. The Inclusion of Spillover Effects in Economic Evaluations: Not an Optional Extra. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(4):451-6.
45. Koopmanschap MA, Van Exel JNA, Van Den Berg B, Brouwer WBF. An overview of methods for evaluating informal care in economic health studies. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles*. 2008;10(2):99-111.
46. Feeny D, Krahn M, Prosser LA, Salomon JA. Valuing health outcomes. In: Neumann PJ, Ganiats TG, Russell LB, Sanders GD, Siegel JE, editors. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 2017.
47. Poley MJ, Brouwer WBF, Van Exel NJA, Tibboel D. Assessing health-related quality-of-life changes in informal caregivers: An evaluation in parents of children with major congenital anomalies. *Quality of Life Research*. 2012;21(5):849-61.
48. Nationellt kompetenscentrum anhöriga (Nka). Vilket stöd finns? 2022 [Available from: <http://www.xn--anhriga-c1a.se/>].
49. McCabe C. Expanding the Scope of Costs and Benefits for Economic Evaluations in Health: Some Words of Caution. *Pharmacoeconomics*. 37. New Zealand 2019. p. 457-60.
50. Nord E, Pinto JL, Richardson J, Menzel P, Ubel P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ*. 1999;8(1):25-39.
51. Wagstaff A. QALYs and the equity-efficiency trade-off. *J Health Econ*. 1991;10(1):21-41.
52. Williams A. Intergenerational equity: an exploration of the 'fair innings' argument. *Health Econ*. 1997;6(2):117-32.
53. Dixon P, Round J. Caring for Carers: Positive and Normative Challenges for Future Research on Carer Spillover Effects in Economic Evaluation. *Value in Health*. 2019;22(5):549-54.
54. Davidson T. How to include relatives and productivity loss in a cost-effectiveness analysis - theoretical and empirical studies. Sweden: LiU-Tryck; 2009.
55. NICE. CHTE methods review. Health-related quality of life. 2020.
56. Scope A, Bhadhuri A, Pennington B. Systematic Review of Cost-Utility Analyses That Have Included Carer and Family Member Health-Related Quality of Life. *Value Health*. 2022.
57. Lavelle TA, D'Cruz BN, Mohit B, Ungar WJ, Prosser LA, Tsiplova K, et al. Family Spillover Effects in Pediatric Cost-Utility Analyses. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2019;17(2):163-74.
58. Hoefman RJ, van Exel J, Brouwer WBF. Measuring Care-Related Quality of Life of Caregivers for Use in Economic Evaluations: CarerQol Tariffs for Australia, Germany, Sweden, UK, and US. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(4):469-78.
59. Brouwer WB, van Exel NJ, Koopmanschap MA, Rutten FF. The valuation of informal care in economic appraisal. A consideration of individual choice and societal costs of time. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15(1):147-60.
60. Davidson T, Krevers B, Levin LA. In pursuit of QALY weights for relatives: empirical estimates in relatives caring for older people. *Eur J Health Econ*. 2008;9(3):285-92.
61. Tilford JM, Grosse SD, Robbins JM, Pyne JM, Cleves MA, Hobbs CA. Health state preference scores of children with spina bifida and their caregivers. *Quality of life research* :

- an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005;14(4):1087-98.
62. Pennington BM. Inclusion of Carer Health-Related Quality of Life in National Institute for Health and Care Excellence Appraisals. *Value in Health*. 2020;23(10):1349-57.
 63. Lin PJ, D'Cruz B, Leech AA, Neumann PJ, Sanon Aigbogun M, Oberdhan D, et al. Family and Caregiver Spillover Effects in Cost-Utility Analyses of Alzheimer's Disease Interventions. *PharmacoEconomics*. 2019;37(4):597-608.
 64. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-103.
 65. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination: Exploring Caregiver(s) and "No Medical Care" Disease Impact in Belgium. *Medical Decision Making*. 2009;29(1):33-50.
 66. Neubauer S, Holle R, Menn P, Grossfeld-Schmitz M, Graesel E. Measurement of informal care time in a study of patients with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(6):1160-76.
 67. Canaway A, Al-Janabi H, Kinghorn P, Bailey C, Coast J. Close-Person Spill-Over in End-of-Life Care: Using Hierarchical Mapping to Identify Whose Outcomes to Include in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(4):573-83.
 68. Bhadhuri A, Jowett S, Jolly K, Al-Janabi H. A Comparison of the Validity and Responsiveness of the EQ-5D-5L and SF-6D for Measuring Health Spillovers: A Study of the Family Impact of Meningitis. *Med Decis Making*. 2017;37(8):882-93.
 69. Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, Greenberg JS, Hong J. Long-term Effects of Child Death on Parents' Health Related Quality of Life: A Dyadic Analysis. *Fam Relat*. 2010;59(3):269-82.
 70. Basu A, Dale W, Elstein A, Meltzer D. A time tradeoff method for eliciting partner's quality of life due to patient's health states in prostate cancer. *Med Decis Making*. 2010;30(3):355-65.
 71. NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE; 2013.
 72. Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare. 2016.
 73. Haute Autorité de Santé (HAS). Choices in methods for economic evaluation – HAS. In: Department of Economics and Public Health Assessment HAdS, editor. Saint-Denis La Plaine, France 2020.
 74. Agency for Quality and Accreditation in Health Care DfD, Research and Health Technology Assessment,. The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting. 1st ed. Zagreb 2011.
 75. Australian Government Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee guidelines. 2016.
 76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada — 4th Edition. 2017.
 77. Läkemedelsprisnämnden. Preparing a health economic evaluation to be attached to the application for reimbursement status and wholesale price for a medicinal product. 2019.
 78. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: Second edition. Brussels Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012.
 79. Scottish Medicines Consortium (SMC). Guidance to submitting companies for completion of New Product Assessment Form (NPAF). 2021.
 80. Norwegian Medicines Agency. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. 2021.

81. The Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods Version 5.0. 2020.
82. Danish Medicines Council. The Danish Medicines Council methods guide for assessing new pharmaceuticals. 2021.
83. Wittenberg E, James LP, Prosser LA. Spillover Effects on Caregivers' and Family Members' Utility: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(4):475-99.
84. EuroQoL. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
85. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
86. EuroQoL. About EQ-5D 2022 [Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>].
87. Oppe M, Rand-Hendriksen K, Shah K, Ramos-Goñi JM, Luo N. EuroQol Protocols for Time Trade-Off Valuation of Health Outcomes. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(10):993-1004.
88. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21(2):271-92.
89. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:54.
90. Kaplan RM, Ganiats TG, Sieber WJ, Anderson JP. The Quality of Well-Being Scale: critical similarities and differences with SF-36. *Int J Qual Health Care*. 1998;10(6):509-20.
91. Kaplan RM, Seiber WJ, Ganiats TG. The quality of well-being scale: Comparison of the interviewer-administered version with a self-administered questionnaire. *Psychology and Health*. 1997;12:783-91.
92. Seiber WJ, Groessl EJ, David KM, Ganiats TG, Kaplan RM. Quality of Well Being Self-Administered (QWB-SA) Scale User's Manual. Health Services Research Center. University of California, San Diego; 2008.
93. Brazier J, Ratcliffe J, Saloman J, Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*: Oxford University Press; 2016 2016-12.
94. Wittenberg E, Bray JW, Aden B, Gebremariam A, Nosyk B, Schackman BR. Measuring benefits of opioid misuse treatment for economic evaluation: health-related quality of life of opioid-dependent individuals and their spouses as assessed by a sample of the US population. *Addiction*. 2016;111(4):675-84.
95. Prosser LA, Lamarand K, Gebremariam A, Wittenberg E. Measuring family HRQoL spillover effects using direct health utility assessment. *Med Decis Making*. 2015;35(1):81-93.
96. Brouwer WB, van Exel NJ, van Gorp B, Redekop WK. The CarerQol instrument: a new instrument to measure care-related quality of life of informal caregivers for use in economic evaluations. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2006;15(6):1005-21.
97. Al-Janabi H, Coast J, Flynn TN. What do people value when they provide unpaid care for an older person? A meta-ethnography with interview follow-up. *Soc Sci Med*. 2008;67(1):111-21.
98. Al-Janabi H, Flynn TN, Coast J. Estimation of a preference-based carer experience scale. *Med Decis Making*. 2011;31(3):458-68.
99. Rand S MJ, Netten A. *Measuring the social care outcomes of carers: an interim technical report for the identifying the impact of adult social care (IIASC) study*. Canterbury; 2012.
100. Rand SE, Malley JN, Netten AP, Forder JE. Factor structure and construct validity of the Adult Social Care Outcomes Toolkit for Carers (ASCOT-Carer). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015;24(11):2601-14.

101. Batchelder L, Malley J, Burge P, Lu H, Saloniki EC, Linnosmaa I, et al. Carer Social Care-Related Quality of Life Outcomes: Estimating English Preference Weights for the Adult Social Care Outcomes Toolkit for Carers. *Value Health*. 2019;22(12):1427-40.
102. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-Reported Outcomes*. Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated; 2016.
103. Davidson M. Known-Groups Validity. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 3481-2.
104. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Validity. *Health Measurement Scales: A Practical Guide To Their Development And Use*: Oxford University Press; 2014.
105. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Reliability. *Health Measurement Scales: A Practical Guide To Their Development And Use*: Oxford University Press; 2014.
106. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Validity. Oxford University Press; 2014.
107. Reed C, Barrett A, Lebec J, Dodel R, Jones RW, Vellas B, et al. How useful is the EQ-5D in assessing the impact of caring for people with Alzheimer's disease? *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):16.
108. Khanna R, Jariwala K, Bentley JP. Psychometric properties of the EuroQol Five Dimensional Questionnaire (EQ-5D-3L) in caregivers of autistic children. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(10):2909-20.
109. McLoughlin C, Goranitis I, Al-Janabi H. Validity and Responsiveness of Preference-Based Quality-of-Life Measures in Informal Carers: A Comparison of 5 Measures Across 4 Conditions. *Value Health*. 2020;23(6):782-90.
110. Hoefman RJ, van Exel NJ, Looren de Jong S, Redekop WK, Brouwer WB. A new test of the construct validity of the CarerQol instrument: measuring the impact of informal care giving. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011;20(6):875-87.
111. Hoefman RJ, van Exel NJ, Foets M, Brouwer WB. Sustained informal care: the feasibility, construct validity and test-retest reliability of the CarerQol-instrument to measure the impact of informal care in long-term care. *Aging Ment Health*. 2011;15(8):1018-27.
112. Hoefman RJ, van Exel J, Brouwer WB. Measuring the impact of caregiving on informal carers: a construct validation study of the CarerQol instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:173.
113. Hoefman R, Payakachat N, van Exel J, Kuhlthau K, Kovacs E, Pyne J, et al. Caring for a child with autism spectrum disorder and parents' quality of life: application of the CarerQol. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8):1933-45.
114. Hoefman R, Al-Janabi H, McCaffrey N, Currow D, Ratcliffe J. Measuring caregiver outcomes in palliative care: a construct validation study of two instruments for use in economic evaluations. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015;24(5):1255-73.
115. Lutomski JE, van Exel NJ, Kempen GI, Moll van Charante EP, den Elzen WP, Jansen AP, et al. Validation of the Care-Related Quality of Life Instrument in different study settings: findings from The Older Persons and Informal Caregivers Survey Minimum DataSet (TOPICS-MDS). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2015;24(5):1281-93.
116. Goranitis I, Coast J, Al-Janabi H. An investigation into the construct validity of the Carer Experience Scale (CES). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;23(6):1743-52.
117. Rand S, Malley J, Vadean F, Forder J. Measuring the outcomes of long-term care for unpaid carers: comparing the ASCOT-Carer, Carer Experience Scale and EQ-5D-3 L. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):184.

Karolinska Institutet är ett av världens ledande medicinska universitet med visionen att på ett avgörande sätt bidra till att förbättra människors hälsa. I Sverige står Karolinska Institutet för den enskilt största andelen medicinsk akademisk forskning och har det största utbudet av medicinska utbildningar. Varje år utser Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet mottagare av Nobelpriset i fysiologi eller medicin.



**Karolinska
Institutet**

Karolinska Institutet
171 77 Stockholm
Telefon 08-524 800 00
ki.se