

Real world designs in economic evaluation : bridging the gap between clinical research and policy making

Citation for published version (APA):

Baltussen, R. M. P. M. (1998). *Real world designs in economic evaluation : bridging the gap between clinical research and policy making*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19981009rb>

Document status and date:

Published: 01/01/1998

DOI:

[10.26481/dis.19981009rb](https://doi.org/10.26481/dis.19981009rb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This thesis has studied the question how economic evaluation can optimally support policy making in health care. The starting point of the thesis was the idea that traditional approaches to cost-effectiveness analysis are often inadequate for use by policy makers. The RCT, often considered to be the gold standard for economic evaluation, falls short in addressing real world situations, and fails to address issues at the more aggregate level. Other approaches to economic evaluation, e.g. modeling and observational studies, can often not be used reliably for adequate policy making. By means of a number of studies, different aspects of the various approaches to economic evaluation were examined. The requirements for adequate economic evaluation studies have been defined, and the various approaches have been tested against these requirements. This led to the recognition of a number of potential biases. In a series of individual studies, some methodological approaches to cope with these biases have been developed. This resulted in the definition of a general methodological framework on the real world design of economic evaluation.

Chapter 2 consists of a literature review on the potential biases in economic evaluation. The appropriateness of results from economic evaluation for allocation-decisions in health care is a point of major concern for decision makers. The chapter concentrated on the real world relevance of results from economic evaluation as an additional step towards making results more useful to decision makers. Three classes of biases were examined. The first relates to the limited scope that economic analysts sometimes choose in RCTs. The second class involves the methodological aspects of RCTs and questions the real world relevance of the tools with which economic analysts estimate costs on the basis of RCTs. The third class concerns the representativeness of RCT results, i.e. the generalizability of these results and their usefulness in other treatment contexts. The chapter discussed options for limiting the potential confounding influences of these biases and proposed a checklist which should be applied by policy makers when using results from economic analyses in their own decision context and by economic evaluators when constructing and describing economic analyses. This will enhance the relevance of the results of economic evaluation in decision making and improve the information basis for actual allocation decisions in health care.

Chapter 3 examined the impact of one specific bias in policy making based on economic evaluation: the impact of age. First, at the clinical level, the relation between age and the cost-effectiveness of medical interventions was analysed. Second, at the population level, a framework was presented which allows researchers and decision makers to assess the impact of these effects on the decision making process. It is shown that the allocation of health care resources at the macro-level is seriously impaired when age is ignored as a variable in cost-effectiveness

analysis. Because clinical trials typically employ 'young' populations, when the data is extrapolated to the whole population the attractiveness of medical interventions in terms of cost-effectiveness may be considerably overestimated. Furthermore, the cost-effectiveness ratio may vary across countries or over time as a result of demographic or epidemiologic variation. Economic evaluators should describe the impact of age, which should then be considered by decision makers to control for age effects.

Chapter 4 analysed the consequences of disregarding a potential confounder in economic evaluation, stemming from ignoring interactions with other diseases. This potential bias has been assessed in a study on influenza-related hospital admissions in the context of the cost-effectiveness of influenza vaccination. Influenza infection is associated with significant morbidity and mortality. Previous research has shown that large number of deaths in the Netherlands can be attributed to influenza. The purpose of this study was to examine the impact of influenza on hospitalisation in the Netherlands. Two methods were applied to estimate this effect: a) regression analysis and b) comparison of hospitalisation in epidemic years with non-epidemic years. Hospital discharge rates in the period 1984-1993 have been considered. The study shows that, during the period studied, on average, almost 2,700 people were hospitalized for influenza per annum and that influenza was diagnosed as the main cause for hospitalisation in only a fraction of these hospitalisations (326: 12%). From an economic perspective, these results imply that the cost-effectiveness of vaccination against influenza may be severely underestimated when looking only at the changes achieved in the number of hospitalisations attributed to influenza.

Chapter 5 reports on a study on the economic impact of the introduction of transurethral microwave therapy (TUMT) in the treatment of benign prostate hyperplasia (BPH). In the study, an modeling approach is developed to enhance the informative value of RCT-based economic analyses to policy makers. The approach combined results from an RCT-based economic analysis on TUMT with observational data to get a more realistic real world view of the economics aspects following the introduction of TUMT. Furthermore, analyses at the system level were performed to assess its budget impact. Several scenario's were constructed, including a baseline scenario, demand scenarios reflecting the number of men that will be treated by TUMT following its introduction, and supply scenarios reflecting the number of hospitals that will provide TUMT following its introduction. The analysis lead to important conclusions on the overall impact of TUMT. It revealed that the organisation of providing TUMT hardly affects costs at the system level, and also made clear that the most important determinant of the total costs of BPH-treatment is an increased demand for BPH-treatment following the introduction of TUMT. The study showed that modeling techniques, when applied in addition to RCT-based economic evaluation, can be a useful tool to enhance the real world relevance of results from RCT-based economic analyses. Furthermore, additional

modeling has proven to be effective in transferring results from the individual level to the aggregate level.

Chapter 6 reports on the use of models as a substitute to RCT-based economic analysis of pneumococcal vaccination. The latter is not considered feasible due to the large sample sizes required. For various age categories, the economic attractiveness of the vaccination of all individuals as well as the vaccination of only those individuals with a specific disease has been calculated. It was concluded that, allowing for some uncertainty regarding key variables such as the vaccine efficacy and the hospital admission rate, the vaccination of all individuals above the age of 65 years seems comparable in terms of cost-effectiveness to many existing health care interventions. However, because of the uncertainties, the model does not provide strong evidence of cost-effectiveness. The chapter concludes with the observation that, in general, models whose core assumptions are not based on scientifically rigorous (RCT) evidence, are not capable of demonstrating cost-effectiveness of the medical interventions under scrutiny.

Chapter 7 examined the reporting of cost-effectiveness results to policy makers. Theoretically it can be proven that an optimal allocation of resources within a constrained budget can be reached by considering cost-effectiveness ratio's (CERs). In this chapter the complex priority setting process regarding compatible and incompatible alternatives of medical interventions has been clarified. Priority setting in the context of compatible alternatives may refer to the selection of more than one, possibly all alternatives. Inherent to a set of incompatible alternatives is that only one alternative can be selected. This latter situation frequently occurs in health care. The value that society attaches to a unit of effectiveness (eg a QALY) has an important impact on the priority ranking of medical interventions. By explicating this value and by using the 'net-value' approach, a graphical framework has been presented that allows decision makers a better understanding on the impact of particular levels of these values on their optimal policy choices. For illustrative purposes, it has been shown that by the erroneous application of decision rules, some recent papers have provided sub-optimal recommendations for health care policy. This study has shown the importance of adequately reporting results to policy makers. The main finding of the study is that researchers should present not only cost-effectiveness ratios, but should also report costs and effectiveness separately in order to allow an assessment of the impact of the value that society attaches to a unit of effectiveness.

Chapter 8 proposed a general framework to real world designs in economic evaluation. The chapter has identified the information that economic evaluation should provide to policy makers, so that they may make appropriate and effective decisions. First, policy makers need cost-effectiveness information that is both internally and externally valid. The latter aspect is often ignored and refers to how relevant the results are to the specific decision making context of the policy maker.

Second, policy makers, like purchasers of care, may want assessments of the overall impact on budget and health following the adoption of an intervention. This requires a more aggregate approach than the traditional analyses that are typically individual-oriented. Against this background, this chapter examined the three main conceptual designs for economic evaluation: the use of RCTs, observational studies, and modeling. The chapter identified a number of options for enhancing the informative value of economic evaluation studies. Of these options, the use of additional modeling and observational data seems to be the most promising. To address issues at the system level, disease modeling or public health modeling is suggested. The chapter concludes that there is potentially a large role for modeling in economic evaluation, but that in order to enhance its credibility, more attention should be paid to validity aspects.

In Chapter 9, some conclusions are drawn. Most important is the observation of shortcomings in the traditional approaches to economic evaluation, and the suggestion to pay more attention to (additional) modeling in health care as potential useful approach to control for biases. However, before modeling is ready for its enhanced status, its credibility among policy makers should be carefully addressed. As a starting point, this may be done by defining requirements that appropriate models should meet in order to be accepted in health care policy making, e.g. on transparency of design or peer review by experts. The thesis concludes with the observation that the potentially large role of additional modeling that has been identified in this thesis is perhaps the next important step forward in the evolution of the methodology in economic evaluation.

SAMENVATTING

Binnen de gezondheidszorg dienen zich voortdurend veelbelovende nieuwe medische interventies aan. In het verleden werden veel van deze interventies alleen op basis van evaluaties van aspecten als werkzaamheid en effectiviteit toegepast. Wanneer deze interventies ook geëvalueerd worden op basis van hun economische aspecten, is het mogelijk te achterhalen welke interventie maatschappelijk gezien de meest aantrekkelijke is. Economische evaluatie van interventies in de gezondheidszorg is een vrij recent fenomeen, en het belang ervan groeit. Door middel van economische evaluatie worden kosten en effecten van medische interventies met elkaar vergeleken, om zodoende te bepalen welke interventies de beste resultaten geven in verhouding tot de kosten.

In dit proefschrift staat de vraag centraal hoe economische evaluatie het beleid in de gezondheidszorg optimaal kan ondersteunen, en zo kan bijdragen aan een verbeterde efficiëntie in de gezondheidszorg (hoofdstuk 1). Uitgangspunt is de onderkenning van tekortkomingen in de huidige vormen van economische evaluatie, waardoor deze niet helemaal geschikt zijn voor beleidsmakers. De gerandomiseerde klinische trial (RCT), die vaak gezien wordt als de gouden standaard van kosten-effectiviteitsanalyse, levert veelal resultaten op die niet representatief zijn voor de dagelijkse praktijk, en die moeilijk generaliseerbaar zijn. In dit proefschrift wordt deze problematiek aangeduid met een lage *real world* relevantie van de resultaten. Daarnaast levert een op RCT-gebaseerde economische evaluatie vaak geen informatie over de budget-impact als gevolg van de invoering van een medische interventie. Andere benaderingen van economische evaluatie, zoals het gebruik van modelering of observationele studies, worden vaak bekritiseerd vanwege hun lage validiteit. In dit proefschrift werden aan de hand van een aantal studies de verschillende benaderingen van economische evaluatie nader onderzocht. De vereisten voor optimale economische evaluatie werden gedefinieerd, en de verschillende benaderingen werden aan de hand hiervan geëvalueerd. Dit heeft geleid tot de identificatie van een aantal mogelijke *biases* (vertekeningen) binnen de uitvoering en het gebruik van economische evaluatie. In een aantal studies zijn mogelijke methodologische benaderingen voor de interpretatie en/of het voorkomen van deze vertekeningen ontwikkeld. Dit heeft geresulteerd in een algemeen methodisch raamwerk voor economische evaluatie.

Hoofdstuk 2 bestaat uit een literatuurstudie over de mogelijke vertekeningen in economische evaluatie. Dit hoofdstuk richt zich met name op de *real world* relevantie van resultaten van economische evaluatie. Er worden in dit hoofdstuk drie verschillende soorten vertekeningen behandeld. De eerste is gerelateerd aan het beperkte blikveld van economische evaluatie: economische evaluaties richten zich vaak op één bepaalde interventie binnen één bepaald ziektegebied, zodat interacties met andere interventies of ziektes worden genegeerd. De tweede heeft te maken met

de methodische aspecten van economische evaluatie. De derde soort vertekening heeft betrekking op de generaliseerbaarheid van resultaten. In dit hoofdstuk wordt besproken hoe de invloed van deze mogelijk vertekeningen te beperken is, en er wordt een *checklist* gegeven die door beleidsmakers gebruikt kan worden bij de interpretatie van resultaten van economische evaluatie en door onderzoekers voor het ontwerpen van een economische evaluatie.

In hoofdstuk 3 wordt de invloed van leeftijd als een mogelijke vertekende factor in economische evaluatie besproken. Op klinisch niveau is de relatie tussen leeftijd en kosten-effectiviteit van medische interventies onderzocht. Daarnaast is op populatieniveau een raamwerk ontwikkeld waarbinnen beleidsmakers de invloed van de factor leeftijd kunnen interpreteren. Omdat klinische trials vaak relatief jonge individuen includeren zal de aantrekkelijkheid van de interventies in termen van kosten-effectiviteit overschat worden wanneer de data geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie. Daarnaast kan de kosten-effectiviteit variëren tussen landen en over de tijd heen, als een gevolg van epidemiologische verschillen. Onderzoekers zouden daarom de invloed van leeftijd moeten rapporteren, zodat deze geïnterpreteerd kan worden door beleidsmakers.

In hoofdstuk 4 worden de gevolgen van een andere mogelijke vertekening in economische evaluatie geanalyseerd, die voortkomt uit het negeren van interacties met andere ziektes. Deze vertekening is onderzocht in een studie naar influenza gerelateerde ziekenhuisopnames in de context van de kosten-effectiviteit van influenzavaccinatie. Influenza-infecties gaan gepaard met veel mortaliteit en morbiditeit. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een groot aantal doden in Nederland - welke niet gediagnosticeerd zijn als veroorzaakt door influenza - wel degelijk gerelateerd zijn aan influenza. Het doel van de huidige studie was het aantonen van de invloed van influenza op het aantal ziekenhuisopnames in Nederland. Twee methoden werden hiervoor gebruikt: a) regressie analyse, en b) vergelijkingen van het aantal ziekenhuisopnames in epidemische jaren met niet-epidemische jaren. Voor de studie werden gegevens over ziekenhuisontslagen in de periode 1984-1993 gebruikt. De studie toont aan dat jaarlijks gemiddeld bijna 2.700 personen zijn opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van influenza, maar dat deze ziekte in slechts 12% van de gevallen als hoofddiagnose genoemd wordt. In economisch perspectief betekent dit dat de kosten-effectiviteit van influenzavaccinatie onderschat wordt indien alleen gekeken wordt naar de ziekenhuisopnames die ook daadwerkelijk gediagnosticeerd zijn als influenza.

In hoofdstuk 5 wordt een studie besproken over de economische gevolgen van de invoering van transurethrale microgolf therapie (TUMT) in de behandeling van benigne prostaat hyperplasie (BPH). Deze studie is uitgevoerd aan de hand van een RCT-gebaseerde economische evaluatie trial waarin TUMT vergeleken wordt met transurethrale resectie van de prostaat (TURP). Door middel van modellering

werden in de studie de resultaten van de trial gecombineerd met gegevens uit observationele studies om een *real world* beeld te krijgen van de gevolgen van de invoering van TUMT. Daarnaast werd een analyse op het meer geaggregeerde niveau uitgevoerd om de *budget-impact* te schatten. Diverse scenario's werden geconstrueerd, waaronder een baseline scenario, verschillende vraag-scenario's betreffende het aantal mannen dat behandeld zal worden met TUMT na de invoering, en verschillende aanbod-scenario's betreffende het aantal centra's dat TUMT zal aanbieden na de invoering. De analyses leidden tot opvallende conclusies. Het bleek dat de belangrijkste determinant van de totale kosten van TUMT het aantal mannen is dat zich aanbiedt voor behandeling. Daarentegen heeft de organisatie van het aanbod van TUMT nauwelijks invloed op de totale kosten. Vanuit methodisch gezichtspunt is gebleken dat modellerende technieken, additioneel aan een RCT-gebaseerde economische evaluatie, nuttig kunnen zijn om de *real world* relevantie van de resultaten te bevorderen. Daarnaast is additioneel modelleren nuttig gebleken om resultaten van het individuele naar het geaggregeerde niveau te extrapoleren.

Hoofdstuk 6 handelt over het gebruik van modellen als substituut voor een RCT-gebaseerde economische evaluatie van pneumokokkenvaccinatie. Gezien de grote benodigde onderzoekspopulatie is het uitvoeren van deze laatste vorm van evaluatie erg lastig. Met behulp van een beslisboom zijn voor verschillende vaccinatiestrategieën de verwachte veranderingen in medische kosten en gezondheidseffecten geschat. Op basis hiervan zijn kosten-effectiviteitsratio's berekend. Met inachtnaam van onzekerheid ten opzichte van verschillende veronderstellingen in het model, werd geconcludeerd dat op basis van de economische aspecten, pneumokokken vaccinatie van ouderen boven 65 jaar, en van patiënten met chronische long- of hartziekten boven 55 jaar, aantrekkelijk is. Gezien de onzekerheden geeft het model geen hard bewijs van kosten-effectiviteit. In het hoofdstuk wordt geconcludeerd dat modellen die belangrijke veronderstellingen gebruiken die niet gebaseerd zijn op RCT-bewijs, in het algemeen niet geschikt zijn om kosten-effectiviteit aan te tonen.

In hoofdstuk 7 wordt de rapportage van kosten-effectiviteitsratio's aan beleidsmakers besproken. Theoretisch kan bewezen worden dat een optimale allocatie van middelen binnen een beperkt budget bereikt kan worden door gebruik te maken van kosten-effectiviteitsratio's. In dit hoofdstuk worden de complexe beslisregels aangaande compatibele en incompatibele alternatieven van medische interventies verhelderd. Het stellen van prioriteiten in de context van compatible alternatieven omvat de selectie van één of meerdere alternatieven en zo mogelijk alle alternatieven. Inherent aan een set van incompatibele alternatieven is dat slechts één alternatief gekozen kan worden. Dit laatste is vaak aan de orde in de gezondheidszorg, bijvoorbeeld bij screeningprogramma's. De waarde die de gemeenschap toekent aan een eenheid van effectiviteit (b.v. een QALY) heeft een belangrijke invloed op de prioriteitsstelling van medische interventies. Door het expliciteren van deze waarde, en het gebruik van de 'netto-waarde' methode, is een grafisch raamwerk ontwikkeld dat voor

beleidsmakers een hulpmiddel kan zijn bij het alloceren van middelen. Ter illustratie zijn enkele recente studies besproken waarin, door het foutief toepassen van de beslisregels, sub-optimale conclusies zijn getrokken. De studie laat het belang zien van een correcte rapportage van resultaten van economische evaluatie. De belangrijkste uitkomst is dat onderzoekers niet alleen kosten-effectiviteitsratio's moeten presenteren, maar ook afzonderlijk kosten en effecten moeten rapporteren om zo de invloed te kunnen interpreteren van de waarde die de gemeenschap aan een eenheid effectiviteit toekent.

In hoofdstuk 8 wordt een algemeen raamwerk voorgesteld voor de economische evaluatie van gezondheidszorginterventies. De informatie die economische evaluaties in het ideale geval zouden moeten leveren aan besluitvormers wordt omschreven. Ten eerste hebben besluitvormers behoefte aan informatie die zowel intern als extern valide is. Dit laatste aspect wordt vaak genegeerd, en heeft betrekking op de toepasbaarheid van de resultaten op de specifieke besluitvormingscontext van de beleidsmaker. Ten tweede willen beleidsmakers, zoals inkopers van zorg, informatie over de impact van de invoering van een interventie op kosten en gezondheid op het geaggregeerde niveau. Ten aanzien van deze eisen worden in dit hoofdstuk de drie belangrijkste benaderingen in economische evaluatie geëvalueerd: het gebruik van RCTs, modellen, en observationele studies. Het hoofdstuk bespreekt opties om de informatieve waarde van economische evaluatie studies te verhogen. Van deze opties zijn het gebruik van additioneel modelleren en van observationele gegevens de meest veelbelovende. Voor het extrapoleren van gegevens naar het geaggregeerde niveau is *disease modeling* of *public health modeling* mogelijk. De conclusie van dit hoofdstuk luidt dat er een potentieel grote rol voor modelleren is weggelegd binnen economische evaluatie. Daarvoor is het noodzakelijk dat er aandacht besteed wordt aan validiteitsaspecten.

In hoofdstuk 9 worden de belangrijkste conclusies van dit proefschrift besproken. Dit zijn de erkenning van tekortkomingen in economische evaluatie, en de identificatie van de rol die (additioneel) modelleren zou kunnen spelen om de invloed van die tekortkomingen te beperken. Voordat modelleren op grote schaal toegepast kan worden binnen economische evaluatie moet met name de geloofwaardigheid hiervan onder beleidsmakers verhoogd worden. Om te beginnen kan dit gedaan worden door richtlijnen op te stellen waaraan geschikte modellen moeten voldoen, bijvoorbeeld op het gebied van transparantie van ontwerp of *peer review* door experts. De belangrijkste conclusie luidt dat de potentieel grote rol van modelleren, zoals geïdentificeerd in dit proefschrift, mogelijk een belangrijke stap verder is in de evolutie van de methodologie van economisch evaluatie.