Editorials

Observational studies and “real world” anesthesia pharmacoeconomics

Donald R. Miller MD, Micheal Tierney MSc

A plea was made in a recent editorial in this journal, for application of epidemiologic outcome/delivery, and cost/benefit principles to pharmacology trials in our specialty.¹ The need for such trials is now more important than ever. As the challenge of financing our publicly-funded health care system has become an ongoing struggle during the past half decade, the current precipitous decline in the North American and world-wide economies will impose a further strain upon our collective abilities to ensure quality, accessibility, and affordability of Canadian health care.

During the 1980's and 1990's drug expenditures grew faster than all other health care categories, with an average annual growth rate of nearly 17%. Remarkably, the percent growth in drug spending between 1985 and 1998 was more than twice as high as for overall health care expenditures.² Within the hospital sector, administrators across the country are struggling to contain expenditures without reducing patient services, and yet currently many hospitals are running operating deficits. Against this background, it is not surprising that the drug budget has again emerged as a high-profile area for cost-containment.

While it is apparent that drug costs must not be studied independently of their efficacy and side effects, traditional cost-benefit and cost-effectiveness analyses in randomized clinical trials (RCTs), particularly in the arena of modern anesthetic drugs, have demonstrated limitations in their ability to evaluate potential benefits/non-benefits in real-world clinical situations. Fortunately, alternative methods to address some of these limitations do exist, and can be used to complement traditional cost-effective analyses. One such approach is through observational studies, as utilized by Beaussier *et al.* in this issue of the Journal.³

In their paper, Beaussier *et al.* describe a cost-effectiveness analysis for desflurane *vs* isoflurane in a prospective observational study. In this trial, 68 patients aged 18–70 yr received either desflurane or isoflurane for maintenance of anesthesia in abdominal surgeries. The relationship between duration of surgery and postanesthesia care unit (PACU) length of stay was established. As anticipated, the direct cost of anesthetics was greater for desflurane compared with isoflurane. However, PACU length of stay was significantly shorter following desflurane compared with isoflurane, and duration of PACU stay was independent of the duration of surgery following desflurane anesthesia. These findings were highlighted in a prior publication by the same group of investigators.⁴ During the second phase of the current study, a computer modelling program was used to estimate PACU occupancy according to duration of surgery and time of PACU admission. The investigators found that enhanced predictability and the shorter length of PACU stay following desflurane, reduced PACU occupancy rates by at least one patient (out of five beds) during 26% of the open PACU time following desflurane anesthesia. The authors concluded that this finding could have important efficiency/financial implications for desflurane, especially in hospitals with high surgical volumes and intensity levels. In such settings, overcrowding periods in the PACU are likely to occur with greater frequency, or are preventable only by accepting periods of relative overstaffing of the postoperative recovery unit. However, before accepting their conclusions, careful consideration must be given to:

- (i) the strengths and limitations of observational studies;
- (ii) how the criteria of observational trials apply to the current study, and;
- (iii) the general applicability of these findings to our own “real world” hospital setting.

From the Departments of Anesthesia and Pharmacy, The Ottawa Hospital, and the University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Donald Miller, Department of Anesthesia, The Ottawa Hospital, General Campus, 501 Smyth Road, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada. Phone: 613-737-8187; Fax: 613-737-8189; E-mail: dmiller@ottawahospital.on.ca

Pharmacoeconomic evaluations in RCTs vs observational studies

Key similarities and differences between RCTs and observational studies are presented in the Table. In general, randomized controlled clinical trials are designed to answer questions about safety and clinical efficacy. These types of trials require homogeneous patients samples, a highly structured treatment regimen, and intensive monitoring and follow-up to isolate the treatment effect of new drugs/interventions. While this design is important for evaluating clinical end-points and safety, the rigidity of the study format is less than optimum for pharmacoeconomic analysis.⁵ Despite this fact, there have been increasing numbers of drug trials which incorporate a supplementary 'cost effective' analysis as part of the results.

Observational studies, on the other hand, can be used to evaluate the pharmacoeconomic impact of a new drug within the context of standard clinical practice. The primary purpose of observational studies is to verify the conclusions from RCTs by use of observational evaluations. These types of studies are designed to take into consideration variation in individual practitioner practice patterns, clinical habits, and the various interactions between the patient, physician and healthcare system. While possibly compromising some internal validity, these studies can also provide insight into a drug's cost-effectiveness in the clinical environment.⁶ Thus, observational studies maintain the integrity of the context in which the clinical care is provided, and should be considered as a helpful tool in broadening the database of information generated from RCTs. Like RCTs, effectiveness trials ideally should control for potential bias by employing

random assignment to treatment, long-term follow-up assessment with blinded evaluators, and careful attention to inclusion and exclusion criteria.

Applying observational and cost-effectiveness criteria to the current study

In earlier cost-effectiveness studies of desflurane and sevoflurane vs isoflurane, rigid protocols mandated that vaporizers be discontinued "at time of last stitch", following which recovery parameters were recorded at increasing time intervals during phase I and II recovery. In the trial of Beaussier *et al.*,³ premedication, induction of anesthesia, fresh gas flow (FGF) rates, and use of nitrous oxide were appropriately standardized. However, it was left to the discretion of participating physicians to choose either desflurane or isoflurane on a patient-by-patient basis. It was also according to the physician's discretion to adjust the anesthetic concentration according to their usual practice, and to determine the time of drug discontinuation prior to the anticipated end of the procedures. These provisions mirror the usual clinical context, and despite the flexibility provided in the use of the inhaled anesthetics, desflurane was still associated with more rapid recovery, and recovery times were independent of the duration of drug administration. These findings were translatable, according to their computer modelling procedure, into a reduction in PACU occupancy by at least one patient out of five PACU beds during 26% of the open time with desflurane.

The pharmacoeconomic analysis merits further consideration. Beaussier *et al.* demonstrated a per patient increase in cost of inhaled anesthetic cost of \$12.40 with desflurane. This was associated with an overall

TABLE Comparison of randomized controlled trials vs observational studies

	<i>RCTs</i>	<i>Observational studies</i>
1. Alternative term	Efficacy studies, experimental studies	Real world, pragmatic, naturalistic studies
2. Primary purpose	Efficacy/safety evaluation	Effectiveness evaluation
3. Demographic homogeneity	Yes	Yes
4. Prospective assessments	Yes	Yes
5. Control of confounding factors	Yes	Less stringent
6. Randomization procedures	Yes	Less stringent
7. Blinded observers	Yes	Yes, but not always
8. Data collection	Should be complete	Prone to greater losses on follow-up
9. Key advantages	Designed to remove differences in contextual variables and treatment-related characteristics	Concentrate on wider treatment effect, within context of usual clinical practice and physician-patient interaction
10. Suitability for pharmacoeconomic evaluation	Modest	Good

increase of \$17.20 for total drug costs compared with patients in the isoflurane group. Given that cost-effectiveness analysis usually relates cost to some measure of outcome, the cost differentials in the current study can be correlated with mean reduction of PACU length of stay. As the mean reduction of PACU length of stay was 26 min, the cost effectiveness of desflurane can be calculated as follows: cost effectiveness = incremental cost ÷ treatment effect; which substituting, is $\$17.10 \div 26 \text{ min} = \$0.70 \cdot \text{min}^{-1}$ of PACU time. Therefore, according to the data from this study, there was a \$42 incremental cost when using desflurane, to free up one hour of PACU time. When considering the variable and fixed costs of the PACU, cost savings would be achievable by decreasing staffing through a reduction in PACU occupancy, or preventing operating room back-logging when the PACU is at or above capacity. The latter events were not incorporated in the modelling procedure, but are not infrequent occurrences in some of our hospitals.

Applications to our own “real world” settings

While the observational nature of this study brings us a step closer to the real-world pharmacoeconomic assessment, there are several limitations in addition to lack of randomization and incomplete data collection which the study does not address. First, computer modelling procedures of bed utilization patterns provide useful insights, but not real data from the bedside. Furthermore, the PACU data from the first part of the study were generated from a relatively small five-bed unit. The robustness of this data set would have to be tested in both community and teaching hospital settings, to determine its applicability to much larger PACUs, which handle both fast-flow and more resource-intense patients. Another aspect to consider in evaluating the robustness of the modelling procedure is the sensitivity analysis. In general, the sensitivity analysis should match the confidence intervals of the observed between-group differences. Such was not the case in the Beaussier *et al.* trial.

Secondly, expenditures on inhaled anesthetics are critically dependent upon FGF rates. This study compared costs at a standard FGF of $1.0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, which is quite common in modern-day anesthetic practice. However, many anesthesiologists practice minimal flow and closed circuit anesthesia with $\text{FGF} < 0.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, which would result in a further reduction of drug costs in both groups. This fact would not however, take into consideration the clinical advantage of increased control of anesthetic depth when using a less soluble anesthetic such as desflurane during minimal flow anesthesia.

Finally, in interpreting these data in context of our Canadian centres, one must factor in differences in unit price cost. Whereas in France the cost per 100 mL of liquid anesthetic was \$33.40 and \$25.60 for desflurane and isoflurane respectively, the cost differential at The Ottawa Hospital is greater (\$39.20/100 mL for desflurane *vs* \$15.18/100 mL for isoflurane). The impact of generic pricing in Canada for isoflurane has generated a greater cost differential for these drugs, which would have obvious implications upon the overall pharmacoeconomic analysis.

Conclusions

Observational studies should be considered complementary to RCTs, and are an important tool for evaluating effectiveness in the real-world setting, particularly for pharmacoeconomic evaluations. The study by Beaussier *et al.* incorporates an observational methodology to evaluate the cost-effectiveness of desflurane compared with isoflurane. Despite several limitations, this study suggests that potential pharmacoeconomic benefits of short-acting anesthetics such as desflurane have yet to be realized. It is clear that further trials are required which incorporate observational methodology in the pharmacoeconomic evaluations of our newer short-acting inhaled and *iv* anesthetics. Applying such methodology in phase IV drug evaluations will bring us a step closer to the real world setting, and assist in improved rationalization of our anesthesia and global hospital drug budgets.

Les études par observation et la réalité pharmacoeconomique de l'anesthésie

Un appel a été fait récemment dans un éditorial du Journal en faveur de l'application des principes épidémiologiques aux résultats et à la prestation des soins ainsi que des principes coût-avantage à nos essais pharmacologiques.¹ La nécessité de procéder à ces essais est maintenant plus pressante que jamais. Comme le défi du financement de notre système de santé public est devenu un combat permanent au cours de la dernière décennie, le déclin précipité des économies nord-américaine et mondiales va limiter

encore plus le pouvoir de nos collectivités à assurer la qualité, l'accessibilité et la capacité financière des soins de santé au Canada.

Pendant les années 1980 et 1990, les dépenses liées aux médicaments a augmenté plus rapidement que toutes les autres catégories de soins de santé, selon un taux de croissance annuel moyen de près de 17 %. Le pourcentage de croissance des dépenses de médicaments entre 1985 et 1998 a même été deux fois plus élevé que celui de toutes les dépenses de santé.² Les administrateurs d'hôpitaux canadiens essaient tant bien que mal de restreindre les dépenses sans réduire les services mais, malgré tout, de nombreux établissements sont périodiquement en déficit de fonctionnement. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que le budget des médicaments soit encore d'actualité au chapitre de la compression des coûts.

Même s'il est évident que le coût des médicaments ne peut être étudié indépendamment de leur efficacité et de leurs effets secondaires, les analyses traditionnelles de coût-avantage et de coût-efficacité des essais randomisés et contrôlés (ERC), surtout dans le domaine des anesthésiques modernes, ont démontré les limites de leur capacité à évaluer les bénéfices et les inconvénients cliniques réels. Heureusement, il existe d'autres méthodes qui peuvent compléter les analyses traditionnelles de coût-efficacité. L'une d'elles consiste à faire des études observationnelles, comme le rapportent Beaussier *et coll.* dans le présent numéro du Journal.³

Dans leur article, Beaussier *et coll.* décrivent l'analyse coût-efficacité du desflurane *vs* l'isoflurane réalisée dans le cadre d'une étude prospective par observation. Dans cet essai, 68 patients de 18 à 70 ans ont reçu soit du desflurane, soit de l'isoflurane pour le maintien de l'anesthésie pendant une intervention chirurgicale abdominale. La relation entre la durée de l'opération et la durée du séjour à la salle de réveil (SDR) a été établie. Comme prévu, le coût direct des anesthésiques a été plus élevé pour le desflurane. Cependant, avec l'usage de desflurane, la durée du séjour en SDR a été significativement plus courte et indépendante de la durée de l'opération. Le même groupe de chercheurs avait déjà constaté le fait lors d'une étude antérieure.⁴ Pendant la deuxième phase de la présente étude, un programme de modélisation informatique a servi à estimer l'occupation de la SDR en fonction de la durée de l'intervention et du temps d'admission à la SDR. Les chercheurs ont trouvé que la prédictibilité accrue et le séjour plus court en SDR, avec l'usage de desflurane, ont réduit l'occupation de la SDR d'au moins un patient, sur les cinq lits que compte l'unité, pendant 26 % du temps ouvert de la SDR. Les auteurs ont conclu que ce résultat pouvait

avoir d'importantes implications sur la rentabilité du desflurane, spécialement dans les hôpitaux où le volume et la complexité des opérations sont élevés. Dans ce contexte, les périodes de grande occupation sont susceptibles de survenir plus souvent, ou prévisibles seulement si on accepte des périodes de sureffectifs relatifs à la salle de réveil. Avant d'accepter ces conclusions, certaines considérations s'imposent au sujet de :

- (i) la puissance et les limites des études observationnelles ;
- (ii) la façon d'appliquer le critère des essais observationnels à la présente étude ;
- (iii) l'applicabilité générale de ces constatations à la réalité de notre contexte hospitalier.

Les évaluations pharmacoeconomiques des ERC vs les études par observation

Les principales ressemblances et différences entre les ERC et les études par observation sont présentées dans le Tableau. En général, les essais cliniques randomisés et contrôlés doivent répondre à des questions de sécurité et d'efficacité clinique. Ils exigent des échantillons de patients homogènes, un schéma thérapeutique très structuré ainsi qu'une pharmacovigilance et un suivi intensifs permettant d'isoler l'effet thérapeutique des nouveaux médicaments et interventions. Ce modèle est important pour évaluer les paramètres cliniques et la sécurité, mais le cadre rigide de la méthodologie est loin d'être optimal pour l'analyse pharmacoeconomique.⁵ Malgré ce fait, un nombre croissant d'essais thérapeutiques incluent une analyse complémentaire "coût-efficacité" comme faisant partie des résultats.

Par ailleurs, les études par observation peuvent servir à évaluer l'impact pharmacoeconomique d'un nouveau médicament dans le contexte de la pratique normale. Le principal objectif de ces études est de vérifier les conclusions des ERC en utilisant les évaluations par observation. Ce type d'études est conçu pour tenir compte de la variation des modèles de pratique individuels, des habitudes cliniques et des différentes interactions entre le patient, le médecin et le système de santé. Ces études compromettent peut-être une certaine validité interne, mais elles fournissent un aperçu de la rentabilité clinique du médicament.⁶ Elles maintiennent donc l'intégrité du contexte dans lequel sont donnés les soins cliniques et doivent être considérées comme utiles en ce qu'elles enrichissent la base de données des informations tirées des ERC. Comme les ERC, les essais sur l'efficacité devraient idéalement contrôler les biais par une assignation aléatoire au traitement, une surveillance à long terme par des évaluateurs impartiaux et une attention spéciale aux critères d'inclusion et d'exclusion.

L'application des critères d'observation et de rentabilité à la présente étude

Dans les études antérieures de rentabilité du desflurane et du sévoflurane *vs* l'isoflurane, des protocoles précis obligeaient l'arrêt des vaporisateurs "au moment du dernier point de suture". Par la suite, les paramètres de la récupération étaient enregistrés à intervalles croissants pendant les phases I et II de la récupération. Dans l'étude de Beaussier *et coll.*,³ la prémédication, l'induction de l'anesthésie, le débit de gaz frais (DGF) et l'usage de protoxyde d'azote ont été convenablement normalisés. Toutefois, les médecins participants pouvaient choisir le desflurane ou l'isoflurane pour chacun de leurs patients. Ils pouvaient également régler la concentration d'anesthésique selon leur pratique habituelle et déterminer le moment de l'arrêt du médicament avant la fin prévue des interventions. Ces dispositions reflètent le contexte clinique habituel et, malgré la souplesse d'utilisation des anesthésiques d'inhalation, le desflurane a été encore associé à une récupération plus rapide. Les temps de récupération ont été indépendants de la durée de l'administration médicamenteuse. D'après la modélisation informatique, ces résultats se sont traduits par une réduction de l'occupation de la SDR d'au moins un patient sur cinq lits de la SDR pendant 26 % du temps ouvert avec l'usage de desflurane.

L'analyse pharmacoéconomique requiert un examen plus poussé. Beaussier *et coll.* ont démontré une augmentation du coût du desflurane de 12,40 \$ par patient. Ce résultat est associé à une augmentation globale de 17,20 \$ du coût total des médicaments en comparaison avec l'usage d'isoflurane. Étant donné que cette analyse coût-efficacité est reliée habituelle-

ment à une certaine mesure des résultats, les différences entre les coûts dans la présente étude peuvent être mises en corrélation avec la réduction moyenne du séjour en SDR. Comme la réduction moyenne du séjour en SDR a été de 26 min, l'efficacité des coûts du desflurane peut être calculée comme suit : efficacité des coûts = coût différentiel ÷ effet du traitement ; autrement dit $17,10 \$ \div 26 \text{ min} = 0,70 \$ \cdot \text{min}^{-1}$ de temps de SDR. Ainsi, il y a eu un coût différentiel de 42 \$ avec l'usage de desflurane pour libérer une heure du temps ouvert de la SDR. Considérant les coûts fixes et variables de la SDR, on pourrait économiser en diminuant le personnel, par une réduction de l'occupation de la SDR, ou en évitant le refoulement des patients en salle d'opération lorsque toutes les places de la SDR sont occupées et même plus. Ces dernières situations n'ont pas été intégrées à la modélisation, mais elles sont fréquentes dans certains hôpitaux.

Les applications du modèle au contexte réel de notre pratique

Même si la nature de cette étude par observation nous rapproche de l'évaluation pharmacoéconomique réelle, certaines limites subsistent, en plus du manque de randomisation et de la cueillette incomplète de données dont l'étude n'a pas tenu compte. D'abord, le programme de modélisation informatique sur les modèles d'utilisation des lits donne des aperçus utiles, mais non des données cliniques réelles. De plus, les données sur la SDR tirées de la première partie de l'étude ont été recueillies dans une unité relativement petite de cinq lits. La qualité de cet ensemble de données devrait être vérifiée dans des hôpitaux commu-

TABLEAU Comparaison des essais randomisés et contrôlés vs les études par observation

	ERC	Études par observation
1. Les termes	Études d'efficacité, études expérimentales	La réalité, études pragmatiques, naturalistes
2. Principal objectif	Évaluation de l'efficacité/sécurité	Évaluation de l'efficience
3. Homogénéité démographique	Oui	Oui
4. Évaluations prospectives	Oui	Oui
5. Contrôle des facteurs de confusion	Oui	Moins strict
6. Formalités de randomisation	Oui	Moins stricte
7. Observateurs objectifs	Oui	Oui, mais pas toujours
8. Cueillette de données	Doit être compléter	Susceptible de plus grandes pertes dans le suivi
9. Avantages principaux	Conçus pour éliminer les différences de variables contextuelles et de caractéristiques liées au traitement	Concentrées sur de plus larges effets thérapeutiques, dans le contexte clinique de la pratique habituelle et de l'interaction médecin-patient
10. Pertinence pour l'évaluation pharmacoéconomique	Moyenne	Bonne

nautaires et universitaires afin d'en déterminer l'applicabilité à des SDR plus grandes qui peuvent répondre à la fois à des besoins de débit rapide de la clientèle et de soins plus intensifs. Il faut également considérer l'analyse de la sensibilité dans l'évaluation de la qualité de la modélisation. En général, cette analyse devrait correspondre à l'intervalle de confiance des différences intergroupes observées. Ce n'est pas le cas dans l'essai de Beaussier *et coll.*

Ensuite, les dépenses en anesthésiques d'inhalation dépendent de façon importante des DGF. L'étude a comparé les coûts pour un DGF normal de 1,0 L·min⁻¹, ce qui est assez courant en anesthésie moderne. Cependant, de nombreux anesthésistes utilisent un débit minimal et des circuits fermés avec un DGF < 0,5 L·min⁻¹, mesure qui pourrait amener une réduction supplémentaire du coût des médicaments dans les deux groupes étudiés. Ce fait ne tient pas compte de l'avantage clinique d'un contrôle accru de la profondeur de l'anesthésie avec l'usage d'un anesthésique moins soluble comme le desflurane pendant une anesthésie à débit minimal.

Finalement, si on interprète ces données dans le contexte des hôpitaux canadiens, on doit inclure les différences de coût unitaire. Alors qu'en France le prix de 100 mL d'anesthésique liquide était de 33,40 \$ et de 25,60 \$ pour le desflurane et l'isoflurane, la différence entre les prix était plus grande au Ottawa Hospital (39,20 \$ pour le desflurane vs 15,18 \$ pour l'isoflurane). L'impact de la tarification des génériques de l'isoflurane au Canada a généré une plus grande différence de prix pour ce genre de médicaments, ce qui a des implications évidentes sur l'analyse pharmacoéconomique globale.

Conclusion

Les études par observation devraient être considérées comme un complément aux ERC. Elles sont un outil important d'évaluation de l'efficacité réelle en clinique, surtout pour les évaluations pharmacoéconomiques. L'étude de Beaussier *et coll.* intègre une méthodologie d'observation pour évaluer la rentabilité de desflurane comparé à l'isoflurane. En dépit de certaines limites, cette étude donne à penser que ces avantages pharmacoéconomiques potentiels des anesthésiques d'action brève comme le desflurane ne se sont pas encore concrétisés. De nouveaux essais seront bien sûr nécessaires. Il faudra inclure une méthodologie d'observation dans les évaluations pharmacoéconomiques des nouveaux anesthésiques d'inhalation et *iv* d'action brève. L'application de cette méthodologie à la phase IV des évaluations médicamenteuses nous rapprochera du contexte clinique réel

et facilitera une meilleure rationalisation des budgets des médicaments utilisés globalement en milieu hospitalier et en anesthésie en particulier.

References

- 1 Miller DR. Anaesthesia drug costs and utilization - time for a critical re-appraisal (Editorial). *Can J Anaesth* 1996; 43: 4-8.
- 2 Health Care in Canada 2000: A First Annual Report. Canadian Institutes of Health Information. [www.cihi.com/Health Report 2001/highlights](http://www.cihi.com/Health%20Report%202001/highlights).
- 3 Beaussier M, Decorps A, Tilleul P, Megnigbeto A, Balladur P, Lienhart A. Desflurane improves the throughput of patients in the PACU. A cost-effectiveness comparison with isoflurane. *Can J Anesth* 2002; 49: 339-46.
- 4 Beaussier M, Decorps A, Tilleul P, Balladur P, Lienhart A. An observational evaluation of the rate of awakening after isoflurane or desflurane used in daily clinical practice. *J Clin Anesth* 2000; 12: 586-91.
- 5 Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 423-34.
- 6 Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-8.