

## Beräkning och betalning

Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin

- 2022

*Citera gärna Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.*

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, april 2022  
Kontaktpersoner: Douglas Lundin och Johanna Ringkvist  
Diarienummer: 01868/2021

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

# Förord

---

Patienter ska få tillgång till läkemedel som är effektiva och värdeskapande. Men inte till vilket pris som helst. TLV som myndighet och samhället måste kunna möta de utmaningar som kommer med introduktion av avancerade – och dyra – terapier. För att kunna göra det behöver vi utveckla våra metoder för hälsoekonomisk utvärdering. Vi anser även att det finns behov av att tänka nytt kring hur betalningen av läkemedlen ska ske, bland annat genom utvecklade betalningsmodeller. En välfungerande prisdynamik för läkemedel över hela dess livscykel är viktig. Vi menar därför att om en viss typ av läkemedel ska prioriteras ur ett resursperspektiv, behöver det parallellt utvecklas förslag på hur högre krav på kostnadseffektivitet kan ställas för andra typer av läkemedel.

TLV arbetar löpande med att utveckla metoder och arbetssätt, bland annat genom utveckling av praxis i våra beslut och ärenden. I det regeringsuppdrag om precisionsmedicin och ATMP som TLV rapporterade för ett år sedan, drog vi ett antal slutsatser kring vad vi ser som de huvudsakliga utmaningarna. Vi gav även förslag på hur arbetet bör tas vidare. I arbetet som redovisas i denna rapport har TLV tagit ytterligare några steg framåt: vi har fördjupat vissa analyser och kommer med ett antal konkreta förslag på hur vi bör arbeta framåt. Vi har även utrett på vilket sätt vi som myndighet kan bidra till utvecklingen av betalningsmodeller.

Vi hoppas och tror att det arbete som redovisas i denna rapport kommer att bidra till en jämlik tillgång till läkemedel över hela landet och en effektiv användning av våra gemensamma resurser så att vi får mesta möjliga hälsa för skattepengarna. TLV ser fram emot att ta arbetet vidare – i fortsatt samverkan med andra aktörer.

Stockholm, april 2022



Agneta Karlsson  
Generaldirektör, TLV

# Innehåll

---

<b>Förord</b> .....	<b>3</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>6</b>
<b>Termer och begrepp</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Bakgrund och tillvägagångssätt</b> .....	<b>12</b>
1.1 Regeringsuppdrag till TLV som baseras på slutsatser från tidigare arbete 12	
1.2 Arbetets huvudsakliga frågeställningar .....	14
1.3 Metoder för att besvara arbetets frågeställningar.....	15
<b>2 Osäkerheter: kvantifiering, redovisning, förhållningssätt och betalning ...</b>	<b>17</b>
2.1 Osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingarna för nya läkemedel .....	17
2.2 Att tydligare redovisa osäkerheterna i den hälsoekonomiska utvärderingen 17	
2.3 Att väga in konsekvenserna av att vänta med introduktion av ett nytt läkemedel.....	19
2.4 Hur osäkerheten om varaktigheten i effekt för ATMP kan återspeglas i beräknad ICER.....	21
2.5 Hur utfallsbaserade betalningsmodeller kan reducera risken för betalaren av ATMP .....	28
<b>3 Möjligheter att stödja framtagande och användning av nya betalningsmodeller</b> .....	<b>37</b>
3.1 Att utveckla användning av betalningsmodeller för ökad tillgänglighet till läkemedel.....	37
3.2 Olika sätt som TLV potentiellt kan stödja användning av betalningsmodeller .....	39
<b>4 Om accepterad kostnad bör påverkas av hur stor användningen av läkemedlet är</b> .....	<b>43</b>
4.1 TLV väger kostnad mot hälsovinst och svårighetsgrad .....	43
4.2 Att acceptera högre kostnader för läkemedel vid sällsynta tillstånd .....	44
4.3 Att ställa högre krav på kostnadseffektivitet för läkemedel med stor försäljningsvolym.....	48
<b>5 Att beakta en sjukdoms och en behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet</b> .....	<b>50</b>
5.1 Anhörigas livskvalitet som en aspekt i beslutsfattandet .....	50
5.1 Praktiska förutsättningar för och viktiga principer att beakta om aspekten ska vägas in .....	52
5.2 Det kan vara motiverat att beakta anhörigas livskvalitet i vissa situationer 56	
<b>6 Avslutande reflektioner och förslag på nästa steg</b> .....	<b>57</b>

<b>Referenser .....</b>	<b>61</b>
<b>Bilagor .....</b>	<b>63</b>
Bilaga A: Beräkning av sannolikhetsviktad ICER .....	63
Bilaga B: Ett enkelt exempel för att visa logiken i att beakta utebliven hälsovinst av att avvakta med behandling .....	64

# Sammanfattning

---

Introduktionen av nya typer av teknologier i hälso- och sjukvården leder till att de myndigheter och andra aktörer som ansvarar för en klok användning av samhällets gemensamma resurser, kontinuerligt behöver utveckla sina metoder: Hur ges en rättvisande bild av vilka hälsovinster och kostnader de nya teknologierna leder till? Hur betalar vi på ett sätt som ger en rimlig riskdelning mellan företag och betalare och därmed gör behandlingarna tillgängliga för patienterna – även i situationer då företag och betalare har olika bild av vad nyttan av läkemedlet är?

I denna rapport redovisar Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) arbetet som har gjorts inom ramen för ett regeringsuppdrag om att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel (ATMP). I arbetet har TLV fortsatt utreda och analysera några av de förslag som myndigheten lämnade i en tidigare rapport: *Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP*, från april 2021.

Hälsoekonomisk utvärdering av precisionsmedicin innebär i viss mån nya utmaningar, men är i grunden inte skild från utvärderingar av många andra typer av behandlingar för vilka vi har en begränsad kunskap om läkemedlets effekt. Flera av analyserna och slutsatserna i detta arbete kan därför appliceras på många typer av läkemedel, både för klinik- och förmånsläkemedel. För ATMP, som är klinikläkemedel som administreras på sjukhus, ställs dock ett antal frågor på sin spets. ATMP är en engångsbehandling. Om hela betalningen görs i samband med att behandlingen ges och priset företaget begär utgår från en mycket långvarig effekt – som ofta är osäker – blir betalarens risk hög. Risken blir betydligt högre än vid läkemedelsbehandlingar som ges kontinuerligt. Några av analyserna i arbetet tar därför sin utgångspunkt i de utmaningar som är särskilt uttalade för ATMP.

Rapporten är indelad i fyra huvudsakliga delar vilka sammanfattas nedan.

## *Del 1: Osäkerheter: kvantifiering, redovisning, förhållningssätt och betalning*

Att kvantifiera, redovisa, och förhålla sig till osäkerheter är centrala delar av alla hälsoekonomiska utvärderingar, oavsett vilken typ av läkemedel som utvärderas.

Även om sättet att redovisa osäkerheter i sig inte reducerar osäkerheten i en hälsoekonomisk utvärdering kan en tydlig redovisning öka förståelsen för vilka parametrar och antaganden som ligger till grund för TLV:s beslut och därmed utgöra ett bättre beslutsunderlag. TLV har påbörjat ett internt arbete med att se över hur myndigheten på ett tydligare sätt kan kvantifiera och redovisa de osäkerheter som finns i en hälsoekonomisk utvärdering – inte bara för ATMP och precisionsmedicin utan för alla typer av läkemedel som TLV utvärderar.

TLV har fortsatt utreda en fråga som lyftes i det tidigare regeringsuppdraget: finns det skäl att differentiera hur stor osäkerhet som accepteras för att ett läkemedel ska subventioneras eller rekommenderas, baserat på hur stor den uteblivna hälsovinsten av att avvakta med behandling är? Att vänta med användning av läkemedlet tills dess att bättre evidens finns tillgänglig kan vara en strategi för beslutsfattaren att minska osäkerheten. Konsekvensen av att vänta med behandling är dock olika stor för olika sjukdomstillstånd och olika behandlingar. TLV menar att det är rimligt att differentiera graden av accepterad osäkerhet. För två läkemedel riktade mot två olika men lika svåra sjukdomar där kostnad per hälsovinst bedöms vara densamma, kan det finnas skäl att fatta olika beslut – acceptera större (respektive mindre) osäkerhet när den långsiktiga konsekvensen av att avvakta med behandling är stor (respektive liten). Hur balansen bör se ut mellan osäkerhet och utebliven hälsovinster i den praktiska tillämpningen, behöver utvecklas inom ramen för TLV:s handläggning.

Den största utmaningen vid hälsoekonomisk utvärdering av ATMP är att förhålla sig till osäkerheterna om vad effekten är på lång sikt. I den tidigare rapporten lyftes ett förslag om att tillämpa en metod där beräkningen av kostnad per QALY (ICER) i grundscenariot återspeglar att det finns sannolikheter för olika utfall. Metoden innebär att man viktar vunna QALYs och kostnader vid olika varaktighet i effekt, där vikterna utgörs av sannolikheten att effekten kvarstår. TLV drar i denna rapport slutsatsen att metoden med en sannolikhetsviktad ICER kan vara särskilt lämplig för ATMP, där effektens varaktighet är ännu mer avgörande för kostnads-effektiviteten jämfört med läkemedel som ges kontinuerligt. En fördel med metoden är att ICER då kommer att återspegla att det inte finns evidens för faktiskt varaktighet i effekt och att olika utfall är möjliga. Nackdelen med metoden är att det måste göras ett antagande om vad den årliga sannolikheten att effekten försvinner är, samt om den ökar eller minskar med tiden. TLV ser därför även ett behov av att öka förståelsen kring varaktigheten av effekten för ATMP och hur den kan skilja sig mellan olika läkemedel med olika bakomliggande teknologier, och menar att ett sådant utvecklingsarbete är lämpligt att utföra inom ramen för ett nytt regeringsuppdrag. Om metoden med sannolikhetsviktning visar sig vara ändamålsenlig kan den också, när det är relevant, tillämpas för andra läkemedel och även inkludera andra typer av utfall än varaktighet i effekt.

Utfallsbaserade betalningsmodeller kan minska risken för att betalningen för ett läkemedel blir för hög i förhållande till den nytta som behandlingen ger när det används i klinisk vardag. Genom att minska betalarens risk kan därför dessa betalningsmodeller vara en del av lösningen i att göra ATMP tillgängliga för patienter. I rapporten visar vi hur denna riskminskning kan synliggöras genom att använda metoden med en sannolikhetsviktad ICER.

TLV har påbörjat utvecklingen av ett simuleringsverktyg som ska kunna användas av olika aktörer för att få en ökad förståelse för effekten av olika typer av utfallsbaserade betalningsmodeller. I en första version bygger verktyget på förenklade, hypotetiska tillstånd och syftar till att illustrera de huvudsakliga mekanismerna. TLV har ambitionen att fortsätta utveckla verktyget för att det ska

kunna användas för mer komplexa situationer och vara ett stöd i faktiska ärenden. Den första versionen av simuleringsverktyget finns tillgängligt via TLV:s hemsida.

### *Del 2: Möjligheter att stödja framtagande och användning av nya betalningsmodeller*

TLV har analyserat på vilka sätt myndigheten kan och bör stödja framtagande och användning av utfallsbaserade betalningsmodeller för klinikläkemedel, i synnerhet ATMP. Utredningen har gjorts med utgångspunkt i myndighetens uppdrag att göra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel och övrigt regelverk.

TLV anser att myndigheten i samband med de hälsoekonomiska bedömningarna bör ta fram förslag på betalningsmodeller genom att bland annat identifiera och föreslå angelägna komponenter att ta hand om i en sådan modell. Ett sådant förfarande innefattar en utvärdering av hur de förhandlande parternas förslag på betalningsmodell hanterar de viktigaste osäkerheterna och hur den påverkar kostnadseffektiviteten samt en utvärdering av föreslagna utfallsmått och möjlighet till uppföljning av dessa. Om det är relevant för det specifika fallet bör TLV även kunna föreslå hur de aktuella betalningsmodellerna kan justeras för att bli mer ändamålsenliga i termer av att en tillräcklig riskminskning uppnås. I vissa situationer kan även det ursprungliga förslaget på lämplig betalningsmodell i huvudsak tas fram av TLV. En förutsättning för ovanstående är att det finns ett ömsesidigt intresse mellan avtalsparterna att förhandla kring en eventuell betalningsmodell.

TLV:s bedömning är att det är tveksamt om framtagandet av betalningsmodeller och andra avtalsvillkor ingår i TLV:s nuvarande uppdrag vad gäller att utföra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel. TLV föreslår därför en ändring i förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så att det tydliggörs att TLV för klinikläkemedel får utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller som kan ligga till grund för ett avtal mellan regioner och företag och även ta fram utkast till sådana avtal. Det behövs därmed även en följdändring i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641) så att sekretessen även gäller för dessa nya uppgifter.

### *Del 3: Om accepterad kostnad bör påverkas av hur stor användningen av läkemedlet är*

TLV ser det som angeläget att utreda frågan om hur omfattningen av användningen av ett läkemedel bör påverka hur hög kostnad som accepteras. I normalfallet är försäljningsvolym, försäljningsvärde eller budgeteffekt inte något som påverkar det pris som TLV accepterar. TLV har dock i ett mindre antal beslut tagit hänsyn till att ett läkemedel är riktat mot ett sällsynt tillstånd och då accepterat en högre ICER än normalt, bland annat på grund av få patienter. Är det rimligt att utöka tillämpningen? Även om frågan inte är avgränsad till ATMP och precisionsmedicin ställs den på sin spets här eftersom det ofta är små patientgrupper det handlar om och läkemedel som företagen begär höga priser för.

En utredning av denna fråga bör inte avgränsas till läkemedel med liten förväntad försäljningsvolym utan också handla om huruvida det är rimligt att samtidigt ställa



högre krav på kostnadseffektivitet för storsäljande läkemedel – att kräva större och bättre bevisad hälsovinst per betalad krona för dessa.

*Del 4: Att beakta en sjukdoms och en behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet*

TLV har hittills inte i beslut beaktat hur en ny behandling påverkar en anhörigs livskvalitet. I detta arbete har vi analyserat frågan och kommit fram till att det i vissa situationer kan vara motiverat att beakta denna effekt – exempelvis när patientens tillstånd leder till en mycket påtaglig påverkan för den anhörigas vardag och situation och när det finns evidens som på ett tillförlitligt sätt visar att läkemedelsbehandlingen kan leda till förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för den anhöriga.

Det finns dock metodologiska utmaningar kring hur effekten ska beräknas och ofta föreligger brister i data och evidens. Det finns också tveksamheter kring om den effekt på fördelningen av vårdens resurser som ett beaktande av anhöriga leder till, är förenlig med hälso- och sjukvårdens etiska plattform. TLV gör dock bedömningen att det är förenligt i de fall effekten på anhöriga är mycket påtaglig. Som ett nästa steg avser TLV att fortsätta se över metoder för att beräkna effekter på anhörigas livskvalitet och utveckla kriterier för när denna effekt ska beaktas.

*Avslutningsvis*

Patienter ska få tillgång till läkemedel som är effektiva och värdeskapande – oavsett vilken teknologi läkemedlet bygger på eller vilka patientgrupper läkemedlet riktas mot, och oavsett var i landet man som patient bor. Samtidigt måste detta möjliggöras utan att samhället betalar alltför mycket och utan att andra offentligt finansierade nyttigheter trängs undan. TLV ser därför ett behov av fortsatt löpande utveckling av metoder för hälsoekonomiska utvärderingar och utfallsbaserade betalningsmodeller – för att kunna möta de utmaningar som introduktion av nya behandlingar leder till – och föreslår i rapporten ett antal områden som bör utredas vidare. För ett bra resultat är samverkan med andra aktörer inom området, såsom regioner, patientföreträdare och läkemedelsindustri, avgörande. TLV ser fram emot att arbeta vidare med att hitta former för samverkan som både möjliggör en jämlik tillgång till läkemedel över hela landet och en effektiv användning av våra gemensamma resurser.

## Termer och begrepp

---

**Alternativkostnad** – den alternativa användning av en resurs som man går miste om genom att välja ett visst handlingsalternativ.

**Anhörig** – definieras i denna rapport som person som står en patient nära och som själv kan påverkas av patientens sjukdomstillstånd

**ATMP** – avancerade terapier eller avancerade terapiläkemedel/terapiprodukter (engelska: "advanced therapy medicinal products") innefattar genterapier, somatiska cellterapier, vävnadstekniska produkter.

**Betalningsmodell** – begreppet används i denna rapport för en situation när betalningen inte är en konstant summa per förpackning utan kan variera beroende på patient, indikation, köpt volym, hälsoutfall eller något annat. Se även *utfallsbaserad betalningsmodell*.

**ICER (*Incremental cost effectiveness ratio*)** – se *Kostnad per vunnen QALY*

**Klinikläkemedel** – Läkemedel som upphandlas av regionerna och ges till patienten på sjukhus eller annan hälso- och sjukvårdsinrättning.

**Kostnad per vunnen QALY** – ett mått som ställer skillnaden i kostnad mellan två behandlingsalternativ i relation till skillnaden i hälsa (mätt i termer av kvalitetsjusterade levnadsår, QALY). En engelsk förkortning för detta mått är *ICER, incremental cost effectiveness ratio*.

**Kvalitetsjusterade levnadsår (*Quality Adjusted Life Year, QALY*)** – ett mått på hälsa som fångar både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet.

**Känslighetsanalys** – analyser som utförs i syfte för att se hur olika parametrar, eller ändrade scenarier, påverkar resultatet i en hälsoekonomisk beräkning.

**Läkemedelsförmån** – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet, vilket begränsar hur mycket en patient behöver betala för sina läkemedel.

**Precisionsmedicin** – definieras i denna rapport som diagnostik, behandling och prevention baserat på den enskilda patientens molekyllära profil. För läkemedel och andra terapier innebär precisionsmedicin oftast att ett molekyllärt test styr behandlingsvalet.

**Real world data (RWD)** – data som skapas i klinisk praxis i samband med användning. "Real world evidence" (RWE) är de slutsatser som kan dras genom att analysera RWD.

**Subvention** – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som staten betalar.

**Särläkemedel** – (engelska: "orphan medicinal products") begreppet används i denna rapport om läkemedel som används för att behandla sällsynta sjukdomar.

**Tröskelvärde** – maximalt accepterad ICER.

**Utfallsbaserad betalningsmodell** – när betalningen för ett läkemedel betingas av ett utfall som realiserar efter att behandlingen har getts. Det kan handla om olika typer av utfall, till exempel storleken på hälsovinsten i form av livskvalitet eller överlevnad.

# 1 Bakgrund och tillvägagångssätt

---

## 1.1 Regeringsuppdrag till TLV som baseras på slutsatser från tidigare arbete

### 1.1.1 TLV har fått ett förnyat regeringsuppdrag inom precisionsmedicin och ATMP

Regeringen har gett Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i uppdrag att fortsätta arbetet med att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel (ATMP) som myndigheten påbörjade i ett tidigare regeringsuppdrag, *Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP* (S2020/04362).

TLV ska i det förnyade uppdraget utgå från de förslag som myndigheten lämnade i sin tidigare rapport. TLV ska också med hjälp av simuleringar utvärdera hur modeller och verktyg såsom till exempel utfallsbaserade betalningsmodeller hanterar de risker och osäkerheter som finns för många nya läkemedel, i synnerhet ATMP. Modellerna och verktygen ska användas för att säkerställa att kostnaden för behandling med ATMP är rimlig.

Det tidigare regeringsuppdraget pågick under perioden februari 2020 – april 2021 och redovisades till Regeringskansliet den 30 april 2021.

### 1.1.2 I det tidigare arbetet drog TLV ett antal slutsatser och lämnade förslag på vad det fortsatta arbetet bör fokusera på

Utvecklingen av precisionsmedicin och ATMP är något väldigt positivt. Det ger hopp om stora hälsovinster för patienter drabbade av svåra sjukdomar och ger nya möjligheter att i ett tidigt skede ställa diagnos och välja en mer träffsäker behandling. En utmaning är dock att företagen ofta begär ett mycket högt pris för behandlingarna. För att ta reda på om behandlingens nytta, i form av hälsovinster, står i rimlig relation till kostnaderna behövs hälsoekonomiska utvärderingar. Genomförandet av dessa försvåras dock av att vi många gånger har begränsade data och därmed inte tillräcklig kunskap om vad hälsovinsten av dessa behandlingar faktiskt är, i synnerhet på lång sikt.

I rapporteringen av det förra uppdraget (1) beskrev TLV de utmaningar som myndigheten anser är mest centrala vid hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP och gav även förslag på hur några av dessa kan hanteras. Vi redogjorde även för vår bild av möjligheterna för användning av nya typer av betalningsmodeller för ATMP.

Nedan visas en sammanfattning av de förslag på nästa steg som lämnades i redovisningen av det tidigare uppdraget.

## Våra förslag på nästa steg



- Fortsatt **utveckling av hälsoekonomiska metoder för precisionsmedicin och ATMP**, med fokus på:
  - Hälsoekonomisk utvärdering av diagnostiska tester som en del i en behandlingskedja – hur kan dessa förenklas och hållas aktuella?
  - Utveckla metoder för hur osäkerheter om vad som händer på lång sikt ska återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen
  - Utredda möjlighet att beräkna och redovisa QALY-förlust
- Fortsatt utveckling av **förutsättningar för implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP**
  - Utvecklade möjligheter till uppföljning
  - Utredda möjligheterna för det offentliga att teckna avtal baserat på betalningsmodeller
  - Fortsatt samverkan TLV/regionerna inom pilotprojekt
- Stärkta förutsättningar för **regionerna att utveckla betalningsmodeller** för ATMP
- Fortsatt utveckling av **metoder för prissättning och betalning för läkemedel som används i kombinationer**
- Nya värdeaspekter: **anhöriga vårdgivares livskvalitet** har störst förutsättningar att kunna fångas med data
- **Stärka samarbeten** genom **befintliga strukturer för samverkan på nationell nivå**
- Delta i och stärka **internationella samarbeten** inom hälsoekonomisk utvärdering och förhandling

TLV

### 1.1.3 Många av frågorna är inte unika för ATMP eller precisionsmedicin men utvärderingar av ATMP medför specifika utmaningar

TLV fattar beslut om pris och subvention enligt lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., bland annat för vissa läkemedel inom precisionsmedicin. Det är läkemedelsförmånsnämnden som fattar dessa beslut. ATMP är läkemedel som används inom slutenvården, så kallade klinikläkemedel. TLV har även i uppdrag att göra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel. I dessa fall redovisar TLV sin utvärdering i ett underlag avsett för NT-rådet som sedan utfärdar rekommendationer om användning av läkemedlet. TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar är en del av NT-rådets beslutsunderlag. De metoder som TLV använder vid hälsoekonomiska utvärderingar är dock desamma oavsett om det gäller utvärdering av ett klinikläkemedel eller ett förmånsläkemedel och lämplighet av metod beror på läkemedlets egenskaper.

TLV:s bedömningar utgår från den etiska plattformen och dess tre principer: *Människovärdeprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *Behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, och *Kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Hälsoekonomisk utvärdering för produkter inom precisionsmedicin är till sin natur inte skild från utvärdering av många andra typer av läkemedel där utvärderingarna görs på begränsad mängd evidens. ATMP medför dock ett antal specifika utmaningar. De är ofta engångsbehandlingar och om hela kostnaden betalas i samband med att behandlingen ges, går det inte att avsluta betalningen om effekten skulle upphöra. Läkemedlen är dessutom många gånger högt prissatta av företagen, utifrån en förväntan om en långvarig och betydande effekt. Betalarnas risk består alltså i att de vid behandlingstillfället betalar kostnaden för en långvarig effekt som det finns osäkerhet kring om den kommer att realiseras eller ej. Detta, i

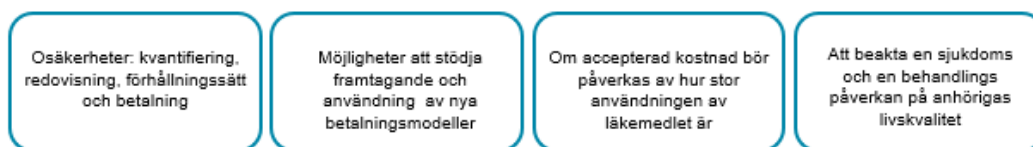
kombination med osäkerheter kring andra faktorer i den hälsoekonomiska bedömningen, gör att betalarens risk ofta är betydande.

## 1.2 Arbetets huvudsakliga frågeställningar

I det uppdrag som redovisas i denna rapport har TLV valt att fokusera på några av de frågeställningar som vi i rapporten från april 2021 ansåg vara angelägna att utreda vidare. TLV resonerar även kring några frågor som inte diskuterades i förra rapporten, men som handlar om faktorer som kan påverka TLV:s beslutsfattande.

I denna rapport tar några frågor sin utgångspunkt i karakteristika som är särskilt aktuella för ATMP medan andra frågor utgår från ett mer övergripande utvärderingsperspektiv.

Nedan redogör vi närmare för frågeställningar som vi har utrett och som i rapporten är indelade i fyra huvudsakliga delar, se Figur 1. Alla delar har inte en direkt koppling till varandra, men bygger på frågeställningar som TLV identifierat som angelägna att utreda och lyfta fram för vidare diskussion eller implementering.



Figur 1: Rapporten är uppdelad i fyra huvudsakliga delar

### *Del 1: Hur osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingar kan kvantifieras, redovisas och hanteras*

TLV utreder i denna rapport fyra frågeställningar som handlar om hur osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingar kan redovisas, hanteras och beaktas i beräkningar, samt hur de kan påverka beslutsfattare. Resultaten av analyserna redovisar vi i kapitel 2. Frågeställningarna är:

- Hur kan TLV i tydligare redovisa de osäkerheter som föreligger i de hälsoekonomiska utvärderingarna?
- Är det rimligt att differentiera hur stor osäkerhet som accepteras baserat på hur stor den uteblivna hälsovinsten av att avvakta med behandling är?
- Hur kan vi, för ATMP, beräkna en ICER för grundscenariot som återspeglar att det finns sannolikhet för olika utfall av varaktigheten?
- Hur kan den riskreducerande effekten av utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP analyseras och visas?

### *Del 2: Hur kan TLV stödja utveckling och användning av utvecklade betalningsmodeller för ATMP?*

TLV menar att utfallsbaserade betalningsmodeller har potential att hantera flera av utmaningarna förknippade med ATMP. I detta arbete, som redovisas i kapitel 3, utreder vi på vilket sätt TLV kan och bör stödja utvärdering och användning av utfallsbaserade betalningsmodeller för klinikläkemedel som till exempel ATMP, med utgångspunkt i myndighetens nuvarande uppdrag och aktuellt regelverk.

*Del 3: Bör det spela större roll för prissättningen hur stor användningen av ett läkemedel är?*

I kapitel 4 rapport beskriver vi varför TLV anser att det finns skäl för en mer omfattande analys om huruvida omfattningen på användningen av ett läkemedel – i form av volym eller total kostnad – i högre utsträckning roll ska spela roll i TLV:s beslut.

*Del 4: Bör en sjukdoms och behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet inkluderas i hälsoekonomiska beräkningar och beslut?*

Syftet i rapport är att utreda huruvida det är motiverat att en sjukdoms eller behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet beaktas i beslutsfattandet och i så fall hur det kan göras. Resultatet redovisas i kapitel 5.

1.2.1 Några av förslagen från det tidigare arbetet tas inte upp i denna rapport TLV beskrev i det förra arbetet utmaningarna med prissättning av läkemedel som används i kombinationer och föreslog då ett utvecklingsarbete tillsammans med industrin och regionerna för att hitta lösningar. Regionerna (via NT-rådet och SKR) och industrin (via Läkemedelsindustriföreningen, Lif) har inlett ett utvecklingsarbete med målsättningen att på kort sikt åstadkomma praktiska lösningar som innebär att förutsättningarna för att kombinationsbehandlingar ska kunna bedömas som kostnadseffektiva förbättras. TLV är inte en part i projektet men ger stöd genom att bidra med kompetens och kunskap genom deltagande i arbetsgrupper och som referenspersoner.

TLV identifierade i det förra arbetet även ett behov av fortsatt utredning av hur enklare, men ändå informativa, hälsoekonomiska utvärderingar av andra typer av produkter än läkemedel inom precisionsmedicin, bland annat diagnostiska tester, kan göras. Denna utredning har inte kunnat prioriteras inom detta uppdrag.

## 1.3 Metoder för att besvara arbetets frågeställningar

I arbetet har vi till stor del tagit avstamp i det omfattande utredningsarbete som gjordes inom ramen för det tidigare uppdraget. Då arbetet har utgått från frågeställningar som TLV:s handläggare ofta ställs inför har vi i hög utsträckning nyttjat myndighetens kompetens inom hälsoekonomi, medicin, juridik och datauppföljning.

Därtill har två externa forskargrupper konsulterats inom projektet. För att analysera och besvara frågeställningar avseende möjligheter att inkludera anhörigas livskvalitet i hälsoekonomiska beräkningar har TLV samarbetat med en forskargrupp vid Institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik (LIME), Karolinska Institutet, bestående av Emelie Heintz, Kinza Degerlund Maldini, Arpana Sharma, Bobby Simarmata och Thomas Davidson. Deras arbete och resultat redovisas i en separat underlagsrapport (2). I utredningen om anhörigas livskvalitet har TLV även haft kontakter med NICE i England och Legemiddelverket i Norge för att ta del av deras erfarenheter kring att beakta effekter på anhöriga i hälsoekonomiska utvärderingar. I mars 2022 bjöd TLV in till två webinarier på

detta tema. TLV har även haft dialog med NT-rådet och forskare från Prioriteringscentrum vid Linköpings universitet.

För att analysera frågor kopplat till osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingar har TLV samarbetat med en forskargrupp bestående av Martin Henriksson och Lina Gruneau vid Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Linköpings universitet, samt Mikael Svensson vid Avdelningen för samhällsmedicin och folkhälsa, Göteborgs universitet<sup>1</sup>. Deras arbete finns redovisat i en separat rapport som delvis bygger på den underlagsrapport som togs fram i samband med det tidigare regeringsuppdraget (3) (4) .

Underlagsrapporterna är fristående från denna rapport och respektive författare ansvarar för innehåll och resultat.

I arbetet med att utveckla ett verktyg för att simulera effekterna av betalningsmodeller har Jonas Björnerstedt vid Södertörns högskola bidragit.

---

<sup>1</sup> Martin Henriksson är ordinarie ledamot i nämnden för läkemedelsförmåner och Mikael Svensson är ersättare i densamma.



## 2 Osäkerheter: kvantifiering, redovisning, förhållningssätt och betalning

---

### 2.1 Osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingarna för nya läkemedel

Att beskriva osäkerheter är en central del i hälsoekonomiska utvärderingar. Vid utvärderingstillfället har TLV ofta begränsad kunskap om flera av de faktorer som påverkar resultatet av den hälsoekonomiska utvärderingen och antaganden behöver därför göras. Några av de faktorer som ofta bidrar till osäkerheter är skattningarna av den hälsorelaterade livskvaliteten, förbrukning av sjukvårdsresurser och behandlingseffekten över tid.

I detta kapitel tar vi upp ett antal frågor som handlar om hur osäkerheter i en hälsoekonomisk utvärdering kan kvantifieras, redovisas och hanteras. I ett första avsnitt redogör vi för ett antal exempel på hur TLV på ett mer enhetligt sätt kan beskriva osäkerheter som föreligger i hälsoekonomiska utvärderingar. Detta gäller för alla typer av läkemedel och utredningar. I det efterföljande avsnittet diskuteras den principiella frågan om det är rimligt att differentiera hur stor osäkerhet som accepteras beroende på hur stor den långsiktiga konsekvensen för patientens hälsa är av att avvakta med behandling. I det tredje avsnittet presenterar vi en metod för hur ICER kan beräknas för ATMP med en potentiellt långvarig effekt, för att återspegla att det finns sannolikhet för olika: *en sannolikhetsviktad ICER*. Vi fokuserar här på varaktigheten av effekten eftersom detta är en central osäkerhet för ATMP – det ska dock inte tolkas som att det är den enda osäkerheten. I det sista avsnittet beskriver vi hur en sannolikhetsviktad ICER kan användas för att visa vilken riskminskning en utfallsbaserad betalningsmodell ger för betalaren i termer av reducerad ICER.

I kapitlet används omväxlande begreppen *ICER* och *kostnad per vunnen QALY*, för att beteckna det mått som TLV använder för att beskriva hur hög kostnaden per enhet hälsovinst är. Innebörden är dock densamma.

### 2.2 Att tydligare redovisa osäkerheterna i den hälsoekonomiska utvärderingen

#### 2.2.1 TLV ser flera anledningar till att redovisa osäkerheter på ett tydligare och mer enhetligt sätt än vad som görs i dag

TLV redovisar i sina hälsoekonomiska utvärderingar osäkerheten genom ett antal känslighets- och scenarioanalyser. I dessa analyser justeras en parameter i taget eller flera samtidigt i syfte att identifiera vilka som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. Oftast utgår dessa analyser från de antaganden

som TLV har gjort i grundscenariot. Vilka känslighetsanalyser vi bedömer som mest lämpliga beror på det enskilda ärendet samt praxis. I utvärderingarna för TLV även en diskussion kring osäkerhet i enskilda parametrar och kring det samlade resultatet.

TLV ser flera anledningar till att redovisa osäkerheter i de hälsoekonomiska utvärderingarna på ett mer enhetligt sätt än vad som görs i dag: En tydlig och återkommande struktur underlättar sannolikt för beslutsfattare och mottagare av utvärderingen att ta till sig information som är återkommande i många ärenden. Även om sättet att redovisa osäkerheter i sig inte reducerar osäkerheten ökar det transparensen kring den utredning som har gjorts och förståelsen för vilka parametrar och antaganden som ligger till grund för förslaget till beslut. En av slutsatserna från det tidigare uppdraget är att det är viktigt att skilja på osäkerheter i skattad ICER och osäkerheten om huruvida ICER ligger över eller under den nivå beslutsfattaren anser rimlig. Detta är något som gäller för alla behandlingar som TLV utvärderar, inte bara ATMP och precisionsmedicin.

#### 2.2.2 Det finns olika metoder för att tydliggöra osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen

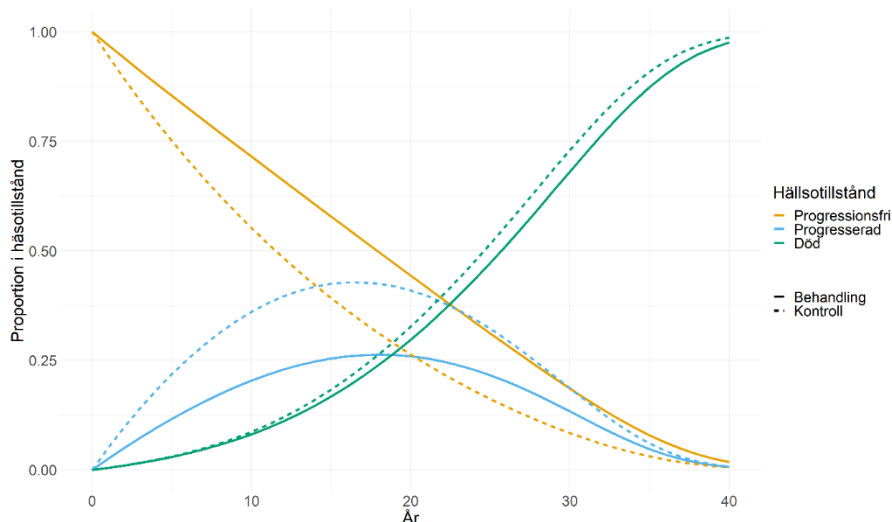
TLV har påbörjat ett internt arbete med att se över hur vi tydligare kan kvantifiera och redovisa de osäkerheter som finns i en hälsoekonomisk utvärdering. I detta arbete ingår både att se över hur osäkerheter kan redovisas på ett mer systematiskt sätt än i dag, till exempel genom återkommande tabeller, samt att se över om det är rimligt att i vissa ärenden göra kompletterande känslighetsanalyser.

Inom ramen för detta uppdrag har TLV beställt en underlagsrapport från en grupp forskare inom hälsoekonomi. Rapporten behandlar hur osäkerheter i hälsoekonomiska utvärderingar kan beräknas (3). I rapporten förespråkas bland annat användning av så kallad probabilistisk känslighetsanalys (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*). I en deterministisk beräkning, vilket TLV använder i dag, används en punktskattning för varje parameter. I en PSA antas i stället en statistisk fördelning, med medelvärde och standardfel, för parametrarna. Genom upprepade simuleringar där olika parametervärden "dras" ur fördelningen får man ett resultat som visar hur stor andel av simuleringarna som ligger under respektive över tröskelvärdet (maximalt accepterad ICER). En fördel med en PSA är att den kan fånga osäkerheten i alla parametrar samtidigt (3). En förutsättning för att TLV ska kunna göra en PSA är att företaget har inkluderat en sådan i sin hälsoekonomiska modell.

#### 2.2.3 Det finns ett behov av att tydligare illustrera vad den hälsoekonomiska modellen predikterar

En hälsoekonomisk modell utgår från ett antal hälsostadier – specifika för det aktuella tillståndet – som patienterna förflyttas mellan. Det kan dock vara svårt att avgöra rimligheten i de så kallade övergångssannolikheterna som har antagits – sannolikheten att patienten förflyttar sig från ett hälsostadie till ett annat – enbart baserat på ett antal siffror. TLV ser därför att det finns fördelar med att grafiskt visa modellens prediktioner. Figur 2 nedan visar ett exempel på en sådan grafisk illustration från Gruneau et al (3). I figuren ser man hur stor andel av patienterna

som enligt modellen befinner sig i ett visst hälsotillstånd vid en viss tidpunkt. Hur och när det kan bli relevant att illustrera resultat på detta sätt beror på det enskilda ärendet och även på vilken typ av hälsoekonomisk modell som företaget har skickat in.



Figur 2: Resultat från en hälsoekonomisk modell avseende andelen patienter i olika hälsotillstånd vid givna tidpunkter (3)

TLV avser att fortsätta det interna arbetet kring hur osäkerheter i de hälsoekonomiska utvärderingarna kan identifieras och redovisas och i detta arbete bland annat utgå från slutsatser i underlagsrapporten.

## 2.3 Att väga in konsekvenserna av att vänta med introduktion av ett nytt läkemedel

Senare i detta kapitel diskuterar vi olika sätt att minska beslutsosäkerheten och risken att kostnaden överstiger vad den faktiska hälsovinsten i klinisk praxis blir. Det kommer dock alltid att kvarstå viss osäkerhet. Det innebär att beslutsfattarens förhållningssätt till osäkerhet kan spela roll för om läkemedlet blir tillgängligt för patienter.

Att vänta med användning till dess att bättre evidens finns tillgänglig kan vara en strategi för beslutsfattaren att minska risken att kostnaden överstiger vad den faktiska hälsovinsten blir. Detta eftersom kunskapen om läkemedlets nytta ökar med tiden. En faktor som då kan behöva beaktas är hur stor den uteblivna hälsovinsten av att avvakta med behandling är. Detta är inget som fångas i den beräknade ICER:n och bara till viss del i bedömningen av svårighetsgrad. Det vill säga även om svårighetsgrad, beräknad ICER och osäkerheter är desamma i utvärderingar av två olika läkemedel, kan det finnas anledning att fatta olika beslut. Detta eftersom konsekvensen för patienterna av att vänta på bättre evidens innan läkemedlet börjar användas kan skilja sig åt. I den tidigare rapporten konstaterade vi att frågan om det är rimligt att differentiera hur stor osäkerhet som accepteras bör utredas vidare.

### 2.3.1 TLV slutsats är att det är rimligt att acceptera olika grad av osäkerhet i olika situationer

TLV har i det nuvarande arbetet kommit fram till att det är rimligt att differentiera hur stor osäkerhet som accepteras, beroende på den långsiktiga konsekvensen för den genomsnittliga patientens hälsa.

TLV menar att denna idé är förenlig både med hur individer faktiskt agerar och med formell beslutsteori. De flesta patienter torde vara mer benägna att använda ett läkemedel med osäker effekt och säkerhetsprofil – mer benägna att ta en risk – om sjukdomen med nuvarande behandling leder till snabbt försämrande hälsa. Det är också förenligt med mer formell beslutsteori, det vill säga teorier om hur man bör fatta beslut. Value-of-information är den etablerade teorin som beskriver hur man bör tänka kring värdet och konsekvenserna av att vänta med introduktion av nya behandlingar i syfte att få bättre evidens (3). En faktor som spelar roll i dessa analyser är just hur stor den uteblivna hälsovinsten är för patienterna av att vänta med behandling. I bilaga B i denna rapport utvecklas resonemanget med ett enkelt numeriskt exempel.

Den europeiska myndigheten som fattar beslut om marknadsgodkännande för läkemedel (EMA) kan också sägas agera enligt denna princip när de kan ge *villkorat godkännande* där ett av fyra kriterier bygger på “the benefit of the medicine's immediate availability to patients is greater than the risk inherent in the fact that additional data are still required” (5).

Redan i dag bifaller dock TLV ofta ansökningar om subvention för nya läkemedel där stora osäkerheter föreligger, framför allt vad gäller den medicinska effekten. Resonemanget här ska därför inte tolkas som att TLV ska bli mer villiga att acceptera ännu större osäkerhet, utan det handlar om en differentiering: hur stor osäkerhet som accepteras när den uteblivna hälsovinsten av att vänta med behandling är stor i förhållande till hur stor osäkerhet som accepteras i situationer när detta inte gäller.

Resonemanget ska inte heller tolkas som att accepterade nivåer för ICER höjs. Om ett läkemedel där utebliven hälsovinst av att vänta visserligen är stor, men där vi med säkerhet vet att ICER är över accepterad nivå, är resonemanget här inte applicerbart – det finns ingen beslutsosäkerhet.

### 2.3.2 Den praktiska implementeringen kräver några överväganden

Det finns några frågor att ta ställning till inför en eventuell praktisk implementering.

#### *Risk för dubbelräkning*

I utredningen har vi stött på frågan om det inte finns risk för dubbelräkning genom att hälsovinsten eller svårighetsgraden beaktas två gånger i beslutsfattandet.

Det är viktigt att tillämpa detta på ett sätt som innebär att samma faktor inte vägs in flera gånger, att ingen dubbelräkning sker. Hur stor den uteblivna hälsovinsten är av att vänta med behandling kommer att bero på hur bra läkemedlet är. Annorlunda

uttryckt, ju större hälsovinsten är av behandling desto mer går patienten miste om genom att inte få behandling.

Det finns även en risk att svårighetsgraden beaktas två gånger eftersom storleken på den uteblivna hälsovinsten av att vänta med behandling, också kommer att bero på hur svårt tillståndet är. Denna risk är reell, och beroende på hur svårighetsgrad bedöms är risken större eller mindre. TLV:s nuvarande bedömning av svårighetsgrad har fyra kategorier, men en stor andel bedöms ligga i högsta kategorin mycket hög svårighetsgrad. Att ta hänsyn till utebliven hälsovinster av att vänta med behandling kommer därför i stor utsträckning att vara ett sätt att göra skillnad mellan olika tillstånd som bedöms som mycket svåra. Även om ett tillstånd är mycket svårt, är det inte alltid lika viktigt med omedelbar behandling.

*Är potentiellt utebliven hälsovinster mätt i termer av QALYs ett användbart mått för att fånga konsekvensen av att avvakta med behandling?*

Idealt sett skulle ett kvantitativt mått vara att föredra för att fånga den uteblivna hälsovinster, till exempel i termer av antalet QALYs. TLV bedömer dock att en beräkning av det måttet ofta inte kommer att kunna göras utifrån de hälsoekonomiska modeller vi får in av företagen. En grövre kategorisering kan dock göras som ändå är tillräcklig; som till exempel *liten*, *medelstor* eller *stor* utebliven hälsovinster av att vänta med behandling.

Den kanske största utmaningen i praktisk tillämpning är att avgöra hur balansen bör se ut mellan osäkerhet och utebliven hälsovinster av att vänta med behandling. Hur detta rent praktiskt ska tillämpas behöver utvecklas inom ramen för TLV:s löpande handläggning.

## 2.4 Hur osäkerheten om varaktigheten i effekt för ATMP kan återspeglas i beräknad ICER

I den tidigare rapporten diskuterade TLV ett förslag att på ett delvis annat sätt än i dag beräkna ICER i TLV:s grundscenario, för de ATMP som potentiellt har mycket långvarig effekt. Syftet med en sådan metod är att grundscenariot bättre ska återspegla att det finns sannolikheter för olika utfall – framför allt vad gäller effektens varaktighet. Vi kallar metoden för sannolikhetsviktad ICER och den kan sägas vara en typ av probabilistisk analys (3).

Nedan diskuterar vi denna metod mer i detalj genom att jämföra med de metoder som i dag vanligtvis används i de fall där det råder osäkerhet kring hur länge effektfördelen av ett nytt läkemedel kommer att kvarstå.

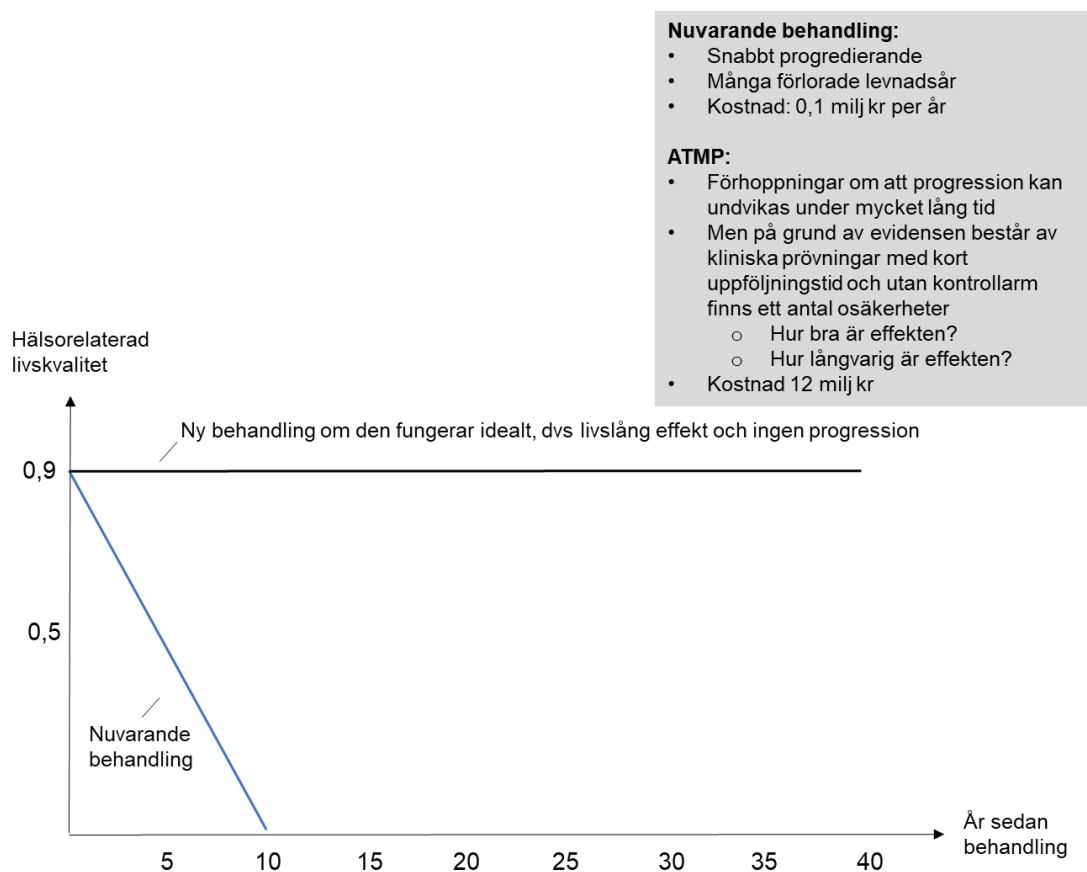
Anledningen till att tillvägagångssättet med en sannolikhetsviktad ICER kan vara särskilt relevant för engångsbehandlingar som ATMP är att betalning för hela den livslånga nyttan sker i samband med behandlingen. Varaktigheten av effekten är därför ännu mer avgörande för faktiskt realiserad ICER för ATMP än för kontinuerliga behandlingar, eftersom de kan avbrytas – och därmed också betalningen – om önskad effekt inte uppnås. Om metoden med sannolikhetsviktning visar sig vara informativ kan den i framtiden eventuellt också

tillämpas för andra läkemedel och även inkludera andra typer av utfall än varaktighet i effekt. För att tydliggöra våra resonemang i detta kapitel utgår vi från förenklade hypotetiska exempel.

### Exempel A

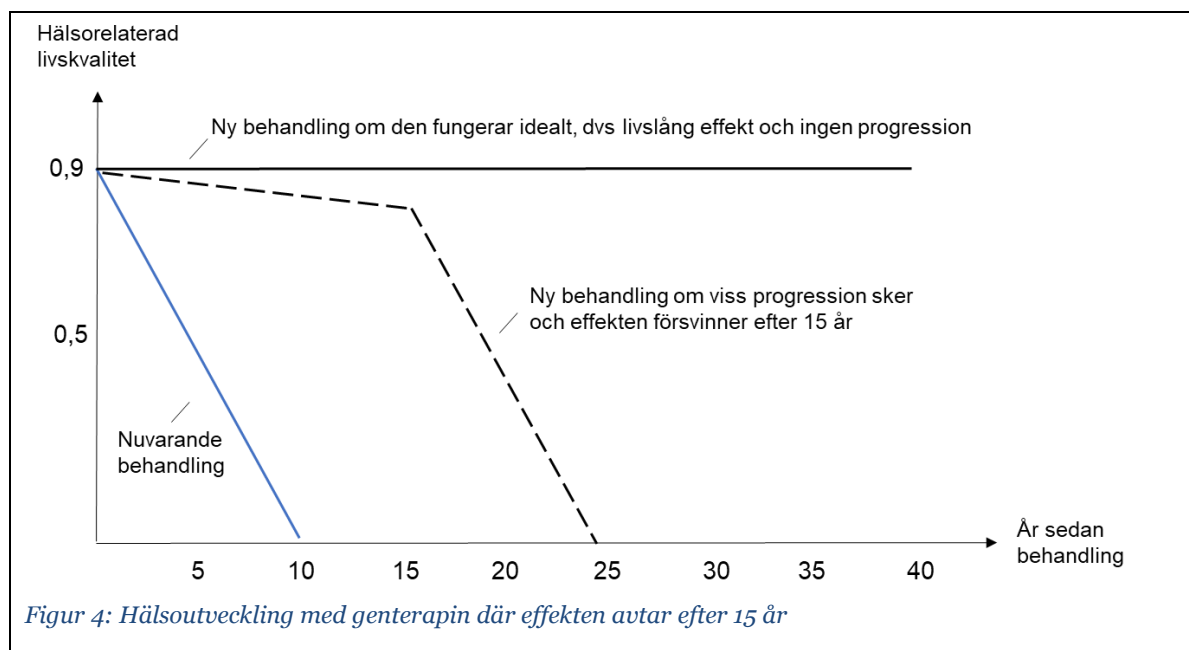
Vi tänker oss en sjukdom som med nuvarande tillgänglig behandling snabbt försämras. Patienternas hälsorelaterade livskvalitet sjunker efterhand och efter 10 år har patienten avlidit. En genterapi som ges som engångsbehandling blir godkänd för användning. Förhoppningen är att genterapin ska leda till att sjukdomen inte försämras och att patienten kommer att ha en bestående hög livskvalitet. De kliniska prövningar som har genomförts innehåller ingen kontrollgrupp och har kort uppföljningstid. Det gör att vid godkännandet finns bara begränsad kunskap om läkemedlet: Hur länge kommer effekten kvarstå? Hur god är effekten under tiden som den varar?

Figur 3 visar ett idealt utfall där läkemedlets effekt innebär att patienten får en god livskvalitet direkt från behandlingsstart och där effekten kommer att kvarstå i 40 år.



Figur 3: Hälsoutveckling med nuvarande behandling och med genterapin i idealfallet

I stället för det ideala utfallet i Figur 3 kan dock situationen bli den som visas med de streckade linjerna i Figur 4. Här får patienten en initialt god, men avtagande, effekt de första 15 åren och därefter försvinner behandlingens effekt och sjukdomen försämras snabbt.



#### 2.4.1 Det finns olika sätt att låta osäkerheterna om effektens varaktighet återspeglas i beräkningen av ICER

Frågan som TLV diskuterar i detta avsnitt är hur beräkningen av ICER kan göras för att återspegla att det finns en sannolikhet för att utfallet inte blir som i idealsituationen i Figur 3, utan i stället som i Figur 4 – eller på ett helt annat sätt.

Om TLV i grundscenariot har antagit att sjukdomen inte kommer att försämrats om patienten får behandling med genterapin, och att detta är en livslång effekt, då har vi indirekt antagit att sannolikheten för ett sämre utfall än det ideala är noll procent – vilket mycket sällan stämmer. Därför, även i situationer där det troligaste utfallet är livslång effekt, är ett antagande om hundra procents sannolikhet för livslång effekt sällan rimligt. ICER i grundscenariot bör därför på något sätt återspegla att det ideala utfallet inte nödvändigtvis realiseras. I dag används ofta metoden med *kortad tidshorisont* eller metoden *anta att effekten varar ett visst antal år*, för att hantera detta.

##### *Kortad tidshorisont*

Men förkortad tidshorisont räknar man bara på hälsovinster och kostnader ett begränsat antal år in i framtiden. Det är en metod som kan vara rimlig när en behandling inte förväntas innebära några hälsovinster eller kostnadsskillnader efter en viss tidpunkt – efter vilken både hälsa och kostnader är de samma oavsett vilken behandling patienten har fått tidigare. Typfallet är en smärtlindrande behandling där effekten försvinner när behandlingen avslutas och det då inte heller finns någon kvarvarande nytta eller kostnadsskillnad mellan behandlingsarmarna.

Metoden är mindre lämplig om behandlingen påverkar överlevnad. Om en större andel av patienterna som fått det nya läkemedlet lever vid tidpunkten när

tidshorisonten avslutas, då kommer inte den extra överlevnaden efter denna tidpunkt att räknas med i den uppskattade hälsovinsten (QALY-vinsten).

Ibland används metoden trots att det kan finnas kvarvarande långsiktiga hälsovinster av en behandling. Det kan vara för att den hälsoekonomiska modellen inte tillåter andra sätt att justera för att det finns osäkerheter om de långsiktiga hälsovinsterna. Det blir ett grövre tillvägagångssätt, men ibland det enda möjliga. Det kan också handla om att TLV anser att det inte finns evidens för de långsiktiga hälsovinster som företaget modellerat – att det blir alltför spekulativt att anta det.

TLV:s bedömning är att detta är en mindre lämplig metod för att hantera osäkerhet om varaktighet av ATMP med potentiellt mycket långvarig effekt, eftersom den riskerar att underskatta hälsovinst och kostnadsfördel. När man för ett läkemedel som ges kontinuerligt kortar modellens tidshorisont, utesluter man både hälsovinster och kostnadsökning jämfört med behandlingsalternativet efter denna tidpunkt. Dessa effekter tar i någon mån ut varandra. Men om man gör det samma för en engångsbehandling såsom ATMP utesluts ofta hälsovinster och kostnadsbesparingar. Detta eftersom när hela kostnaden för ATMP betalas direkt men det finns en kontinuerlig årlig kostnad för jämförelsealternativet, då minskar skillnaden i total behandlingskostnad för varje år som går – det finns alltså ingen årlig tillkommande kostnad för ATMP. Därmed, om vi använder en kortad tidshorisont för ATMP utesluter vi både potentiell hälsovinst efter denna tidpunkt och den årliga besparingen av att inte behöva betala för jämförelsealternativet. Metoden med kortad tidshorisont kan dock ändå vara rimligt att använda i känslighetsanalyser för att se hur modellen beter sig.

#### *Effekten varar ett visst antal år*

En annan metod för att hantera osäkerhet kring varaktighet i effekt är att anta att effektfördelen försvinner ett visst antal år efter att behandlingen har getts, men att tidshorisonten i analysen fortfarande är livslång.

Skillnaden i resultat mellan denna metod och kortad tidshorisont kan förklaras genom att ta ett exempel med en behandling som påverkar livslängd. Om vi använder metoden *effekten varar ett visst antal år* och sätter den till 5 år, då lever en större andel av patienterna som fått det nya läkemedlet efter 5 år än av de patienter som fått den etablerade behandlingen. Efter 5 år antas patienterna dock ha samma risk att dö oavsett behandling. Men det faktum att fler som har fått den nya behandlingen lever efter 5 år innebär att den hälsoekonomiska modellen predikterar hälsovinst (QALY-vinst) med det nya läkemedlet även efter 5 år.

Säg till exempel att 80 av 100 patienter som fått det nya läkemedlet lever efter 5 år medan samma siffra för patienter som fått den etablerade behandlingen är 20 av 100. Om vi använder metoden med att *korta tidshorisonten* och sätter den till 5 år, antar vi i praktiken att alla patienter dör vid denna tidpunkt. Om vi däremot använder metoden med att *effekten varar ett visst antal år*, räknar vi in alla de vunna levnadsåren för de extra 60 personer som fortfarande lever efter 5 år.



Det finns nackdelar även med metoden *effekten varar ett visst antal år*. En nackdel är att beräkningen inte återspeglar att det finns en sannolikhet för att effekten varar längre eller kortare tid. Det är visserligen inte så att ett antagande om, till exempel, 15 års varaktig effekt ska tolkas som att TLV anser att effektfördelen försvinner efter precis 15 år. Det är snarare ett antagande som återspeglar en avvägning där den faktiska varaktigheten i effekt kan bli antingen längre eller kortare. Men metoden kan ändå bli missvisande. Eftersom beräknad ICER inte är linjär med avseende på varaktigheten, kommer ICER för 15 års varaktighet inte vara den samma som genomsnittet av ICER för 5 års varaktighet och ICER för 25 års varaktighet.

Senare i detta avsnitt visar vi även på att om en utfallsbaserad betalningsmodell tillämpas, som innebär att betalningen är olika om effekten varar i 5 eller 25 år, då blir problemet med att sätta varaktigheten till, till exempel, 15 år ännu större. Detta för att beräknad ICER då kommer att vara ännu mer icke-linjär i varaktigheten. Vi återkommer till detta i avsnitt 2.5.

I Tabell 1 listas några av de ATMP som TLV har utvärderat hittills med en sammanfattning kring de främsta osäkerheterna och hur dessa har hanterats.

*Tabell 1: Exempel på hur TLV har hanterat osäkerheter i ett antal utvärderingar av ATMP inom klinikläkemedelsuppdraget*

Produktnamn (år TLV utvärderade)	Läkemedel mot	Främsta osäkerheter i utvärdering	Hur TLV har hanterat osäkerheter i beräkning av ICER
Alofisel (2018)	Komplexa perianala fistlar	Varaktighet i effekt	Resultat presenteras som ett spann baserat på olika tidshorisonter i modell (kortad tidshorisont)
Zolgensma (2022)	Spinal muskelatrofi (SMA)	-Varaktighet i effekt -Relativ effekt mot jämförelsealternativ	-Inget grundscenario -Scenarioanalyser där varaktigheten av behandlingseffekten varierar. -Ingen analys för subgrupper där data kring relativ effekt saknas
Yescarta (2018)	Storcelligt B-cellslymfom	Andel potentiellt botade patienter och deras mortalitetsrisk	-Inget grundscenario. -Scenarioanalyser där antaganden om hur stor andel patienter som botas varierar
Kymria (2019)	Akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL)	Andelen botade patienter	-Inget grundscenario. -Scenarioanalyser där antaganden om hur stor andel patienter som botas varierar
Luxturna (2019)	Synförlust förorsakad av hereditär retinal dystrofi	Behandlingseffekt över tid, storlek på hälsorelaterad livskvalitetsvinst	Resultat presenteras som ett spann som beror på olika antaganden kring: varaktighet i effekt, sjukdomsprogression bortom tiden då effekten antas vara kvarstående (konstant), och livskvalitetsvikter
Zynteglo (2020, FINOSE)	$\beta$ -thalassemi	Varaktighet i effekt (erhållet transfusionsoberoende) och storlek på överlevnadsvinst	Två scenarioanalyser med och utan överlevnadsvinster
Libmeldy (2022, FINOSE)	Metakromatisk leukodystrofi (MLD)	Varaktighet i effekt	-Två scenarioanalyser där den kliniska effekten varierar

Källa: [www.tlv.se](http://www.tlv.se)

### *Sannolikhetsviktad ICER*

Ett tredje alternativ är att anta att det finns en viss årlig sannolikhet att effekten försvinner och att låta ICER i grundscenariot motsvara en viktning av olika utfall. Då kommer ICER återspegla att det finns sannolikhet för olika utfall. Som vi redan varit inne på menar TLV att denna metod bör prövas för vissa ATMP med potentiellt mycket långvarig effekt. I bilaga A längst bak i rapporten visas formeln för hur vi menar att beräkningen kan göras.

Nackdelen med denna metod är att det måste göras ett antagande om vad den årliga sannolikheten att effekten försvinner är, samt om den ökar eller minskar med tiden. Vi förstår utmaningarna med att skatta dessa sannolikheter, men jämfört med metoden att anta att *effekten varar ett visst antal år* så kan sannolikhetsviktad ICER:

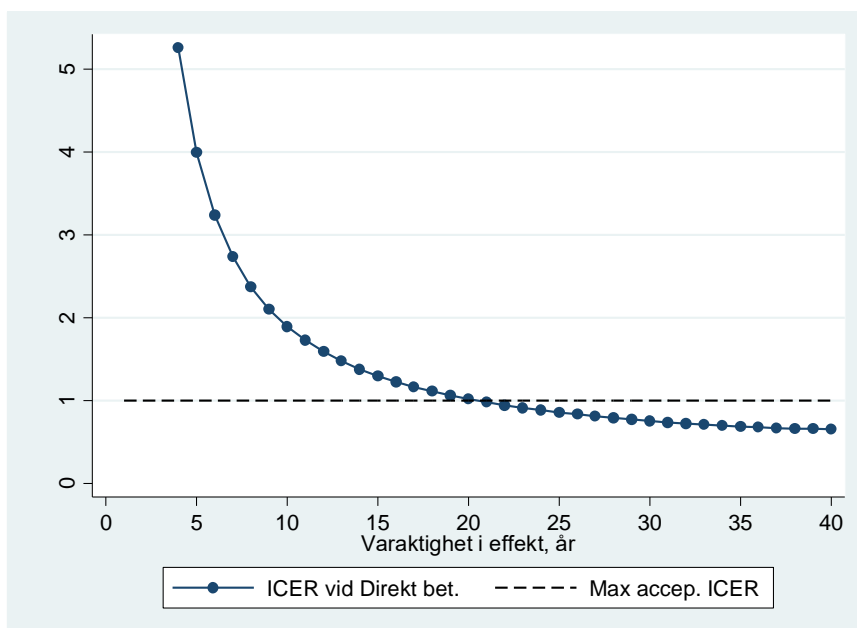
- Bättre koppla klinisk evidens till antagandet om den årliga sannolikheten att effekten försvinner, eftersom dessa sannolikheter bör kunna observeras i prövningarna.
- Tillåta att sannolikheten varierar mellan åren – till exempel hög i början och lägre efter en viss tid.

Dessutom, även med metoden *effekten varar ett visst antal år* görs ett implicit antagande om vad den årliga sannolikheten för att effekten kvarstår är, men det blir inte lika tydligt exakt vad det antagandet är.

Sannolikheterna för varaktighet i effekt behöver kunna varieras beroende på hur bra evidens om effektens varaktighet som finns för det aktuella läkemedlet, samt beroende på vilken teknologi det specifika ATMP bygger på. Exakt hur detta kan hanteras och utföras kräver mer utredning och utvecklingsarbete. Vart efter erfarenheten med ATMP växer, kommer det att finnas allt bättre data om dessa sannolikheter och hur den varierar mellan olika typer av ATMP-teknologier.

### *De olika metoderna resulterar i olika ICER*

För att visa att de olika metoderna för hantering av osäkerhet kring varaktighet effekt kan ge olika resultat på beräknade ICER återvänder vi till det tidigare exemplet, exempel A. Figur 5 visar vad faktiskt realiserad ICER är beroende på effektens varaktighet. Vi ser till exempel att effekten måste kvarstå i minst 20 år för att ICER ska understiga 1 miljon kronor, vilket i exemplet antas vara den maximalt accepterad nivån. Vi ser också att ICER är kraftigt icke-linjär i varaktigheten; den sjunker betydligt fortare i början än i slutet.



Figur 5: ICER (kostnad per vunnen QALY) som funktion av olika varaktighet i effekt

I Tabell 2 visas vilken ICER vi får med de tre olika metoderna givet vissa antaganden. Vi visar vad ICER blir med metoden *kortad tidshorisont* om den sätts till 15 år, samt vad ICER blir med metoden *effekten varar ett visst antal år* om ingen kvarvarande effekt antas efter 15 år. Med sannolikhetsviktning måste en årlig sannolikhet i stället antas. En årlig sannolikhet på 4,5 procent innebär att efter 15 år är den ackumulerad sannolikheten att effekten har försvunnit cirka 50 procent.

Tabell 2: ICER vid användning av tre olika metoder

Metod för att hantera osäkerhet	ICER, med direkt betalning, miljoner kr
1. Kortad tidshorisont, antagande: 15 år	2
2. Effekten varar ett visst antal år, antagande: 15 år	1,3
3. Sannolikhetsviktning, antagande om årlig risk att effektfördel försvinner: 4,5 %	1,2

I detta exempel får vi en viss rangordning på ICER. Det går dock inte att säga generellt vilken metod som ger högst respektive lägst ICER – det beror på vilka antaganden som görs med de olika metoderna. Poängen med ovan exempel är att påvisa att val av metod för att hantera varaktighet i effekt spelar roll och kan generera olika resultat.

Sammanfattningsvis, TLV anser att metoden med sannolikhetsviktning har teoretiska fördelar och bör prövas. I nästa avsnitt argumenterar vi för att dessa

fördelar blir ännu tydligare när utfallsbaserade betalningsmodeller används. Metoden med sannolikhetsviktning måste dock prövas i faktiska ärenden för att se hur användbar den är i praktiken. En potentiell risk är att metoden kan leda till merarbete för företag samt bli tidskrävande att utreda för TLV:s utredare.

## 2.5 Hur utfallsbaserade betalningsmodeller kan reducera risken för betalaren av ATMP

Anta att det kommer en ny genterapi mot en svår sjukdom. Den är prissatt av läkemedelsföretaget utifrån förhoppningen om en mycket god och långvarig effekt. Men det finns ingen evidens om effekten på lång sikt eftersom den kliniska prövningen som ligger till grund för marknadsgodkännandet, endast pågick i ett år. Om effekten är god och långvarig är den höga engångskostnaden som betalas vid behandlingstillfället, rimlig. Om det däremot visar sig att effekten i klinisk praxis försvinner redan efter några år är hälsovinsten långt ifrån tillräckligt stor för att motivera kostnaden. I detta avsnitt diskuterar vi hur utfallsbaserade betalningsmodeller kan användas för att minska betalarens risk i en situation som denna.

### 2.5.1 ATMP innebär särskilda utmaningar – utfallsbaserade betalningsmodeller har potential att hantera vissa

Med utfallsbaserad betalning avser vi i denna rapport när betalningen till företaget betingas av ett utfall som realiserar sig efter att behandlingen har getts. Det kan handla om olika typer av utfall. Storleken på hälsovinsten, i form av livskvalitet eller överlevnad, är en typ av utfall. En annan typ av utfall är att patienten börjar använda ett annat läkemedel vilket kan vara ett tecken på att det ursprungliga läkemedlet inte har så bra effekt som förväntat.

Syftet med utfallsbaserade betalningsmodeller är att minska risken för att kostnaden är högre än vad faktiskt realiserad hälsovinst i klinisk praxis kan motivera. Detta har en indirekt positiv effekt på tillgängligheten: den lägre risken för betalaren gör att läkemedlet kan användas. Med tanke på den stora osäkerhet som ofta finns för nya läkemedel i allmänhet och ATMP i synnerhet, anser TLV därför att det är viktigt att utfallsbaserade betalningsmodeller prövas. Annars riskerar samhället att inte ge tillgång till viktiga läkemedel som senare visar sig ha en tillräcklig effekt för att motivera kostnaden.

I detta kapitel uttrycks fördelen med utfallsbaserade betalningsmodeller som att de minskar betalarens risk. Alternativet är att betala hela summan i samband med att behandling ges. Fördelen för företaget – och patienterna – är dock att användningen kan bli större eftersom betalaren får en hanterbar risk. De utfallsbaserade modellerna kan därför innebära ömsesidig nytta.

I kapitlet diskuterar vi hur betalarens riskminskning kan påvisas, det vill säga hur man kan se hur en utfallsbaserad betalningsmodell för ATMP påverkar ICER. I våra analyser fokuserar vi huvudsakligen på hälsoutfallet, närmare bestämt hur länge effekten kvarstår, precis som vi gjorde i det tidigare avsnittet (avsnitt 2.4). I förlängningen kan sedan samma metod användas för andra faktorer.

Det finns många praktiska utmaningar med utfallsbaserade betalningsmodeller, vilket denna rapport inte fokuserar på. Det ska dock inte tolkas som att TLV anser att dessa är oväsentliga – tvärtom är utmaningarna i den praktiska tillämpningen stora och kan vara det som gör att modellerna i slutändan inte används. Samtidigt anser vi att det bästa sättet för att öka förståelsen för utmaningarna och hur de kan lösas är att faktiskt pröva att tillämpa utfallsbaserad betalning. I avsnitt 2.5.4 lyfter vi dock kort några av de praktiska utmaningarna kring att hitta lämpliga utfallsmått som kan användas i en utfallsbaserad betalningsmodell samt utmaningarna med att kunna följa upp sådana. I kapitel 3 redogör vi för myndighetens möjligheter att stödja framtagning och användning av betalningsmodeller.

### 2.5.2 Genom simuleringar kan effekten av olika betalningsmodeller analyseras och beskrivas

I TLV:s tidigare rapport diskuterade vi utfallsbaserade betalningsmodeller utförligt (1). För att kunna bedöma en betalningsmodells ändamålsenlighet har TLV påbörjat utvecklingen av ett webb-baserat simuleringsverktyg. I detta verktyg ska användaren – till exempel företag eller betalare – via reglage, kunna karaktärisera olika medicinska tillstånd (förväntad livslängd, livskvalitet över tid, etc) samt välja olika konstruktioner på betalningsmodeller. Verktyget ska sedan kunna simulera vilken effekt den valda betalningsmodellen har på bland annat ICER, budget och företagets intäkter.

I en första enklare och preliminär version, som har tagits fram inom detta uppdrag, kommer verktyget bygga på ett antal stiliserade scenarier (kraftigt förenklade karakteriseringar av sjukdomars konsekvenser och förändring över tid). Denna enklare version kan tjäna som ett pedagogiskt redskap för att öka förståelsen kring betalningsmodeller. Verktyget kan sedan i ett nästa steg vidareutvecklas för simulering av mer komplexa situationer som närmar sig de hälsoekonomiska modeller som företagen skickar in till TLV inför en hälsoekonomisk utvärdering. Förhoppningen är att verktyget ska kunna användas för att analysera effekterna av en betalningsmodell för faktiska läkemedel.

Följ denna länk för att komma till den första versionen av simuleringsverktyget:  
<https://tlvanalys.shinyapps.io/simulering-betalningsmodeller/>

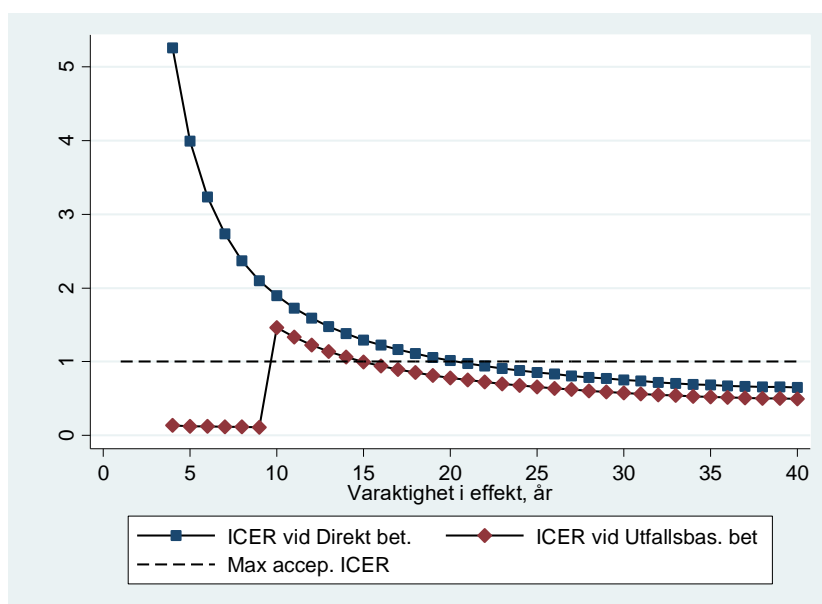
### 2.5.3 På vilket sätt kan utfallsbaserade betalningsmodeller minska risken för betalaren?

I detta avsnitt använder vi resultat från simuleringsverktyget för att diskutera utfallsbaserade betalningsmodeller för två stiliserade exempel som ska likna situationer med ATMP. Syftet är att illustrera hur stor riskreducering som olika typer av utfallsbaserad betalning kan ge i teorin, samt hur beräkningar av ICER måste göras och illustreras för att riskreduktionen ska synliggöras för beslutsfattaren och betalaren.

I simuleringarna nedan utgår vi dels från det exempel som användes i avsnitt 2.4 samt ett nytt exempel.

*Exempel A: Tillstånd som med nuvarande behandling försämras snabbt och leder till få återstående levnadsår*

Exempel A är det som presenterades tidigare i Figur 4. I Figur 6 visas vad ICER blir dels med *direkt betalning*, dels med *en viss utfallsbaserad betalningsmodell* där betalningen delas upp över 10 år och den årliga betalningen endast sker om patienten fortfarande har effekt av ATMP - det vill säga om sjukdomen inte försämras lika snabbt som med standardbehandlingen. Förutsatt att effekten kvarstår är betalningen 300 000 kr per år under år 1–9, och resterande del av de 12 miljoner kronor som denna ATMP totalt antas kosta betalas år 10.



Figur 6: ICER vid olika varaktighet, dels med direkt betalning och dels med en utfallsbaserad betalningsmodell där 300 000 kr betalas år 1–9, och resterande del av de 12 miljoner kronor som ATMP antas kosta betalas år 10.

Vi ser i Figur 6 att den utfallsbaserade betalningen ger bra riskreduktion under de första 10 åren: även om effekten försvinner under år 1–10 överstiger faktiskt realiserad ICER inte 1 miljon kronor. Efter 10 år har hela kostnaden betalats, och de två kurvorna sammanfaller nästan (utan diskontering skulle de sammanfalla helt). Med denna typ av diagram är det alltså möjligt att visa hur stor riskminskning som uppnås med den utfallsbaserade betalningen under olika tidsperioder.

Vi behöver dock även beräkna ett sammanfattande mått för de olika möjliga faktiskt realiserade ICER - en förväntad ICER. Grafen visar då fördelen med att använda metoden med sannolikhetsviktad ICER. Med en sannolikhetsviktad ICER återspeglas hela kurvan och kurvan är i början under tröskelvärde för att sedan vara över under en period.<sup>2</sup>

Med beräkningsmetoden *effekten varar i ett visst antal år* syns inte riskminskningen som utfallsbaseringen ger: det blir (nästan) samma beräknade ICER som om hela betalningen skedde vid behandlingstillfället, se *Tabell 6*. Anledningen är alltså att metoden *effekten varar i ett visst antal år* bara tar hänsyn

<sup>2</sup> Den sannolikhetsviktade ICER är dock inte en enkel viktning av punkterna i grafen.

till en punkt på den röda linjen. Problemet är också det samma med metoden *kortad tidshorisont* (se avsnitt 2.4).

Tabell 3: Beräknad base case ICER (mnkr) med olika metoder och sätt att betala

Metod för att hantera osäkerhet	Direkt betalning	Utfallsbaserad betalning*
1. Kortad tidshorisont, 15 år	2	2
2. Effekten varar visst antal år, 15	1,3	1,3
3. a) Sannolikhetsviktning, årlig risk att effekten försvinner: 4,5 %	1,2	0,7
b) Sannolikhetsviktning, årlig risk att effekten försvinner: 10 % år 1-10, 1 % efter år 10	1,4	0,5

\* År 1–9: 0,3 mnkr; År 10: 9,3 mnkr om effekt kvarstår; ingen betalning om effekt avtagit.

Beräknad sannolikhetsviktad ICER kommer, som nämnts tidigare, att bero på vilken årlig sannolikhet att effekten försvinner som antas. I sista raden i tabellen visas resultat för om sannolikheten är hög de tio första åren, för att sedan sjunka. Vi ser nu att det är större skillnad för *direkt betalning* och *utfallsbaserad betalning*, 1,4 miljoner respektive 0,5 miljoner kronor per QALY. Anledningen är att den utfallsbaserade modellen hanterar risken effektivt de första 10 åren just när sannolikheten att effekten försvinner är som störst.

Sammanfattningsvis och för det första, med sannolikhetsviktning syns riskminskningen av utfallsbaserad betalning. För det andra, effekten av en utfallsbaserad betalningsmodell är att förväntad ICER blir lägre och – i detta exempel – att ICER är på en acceptabel nivå. Om betalaren eller beslutsfattaren i stor utsträckning önskar fatta sitt beslut utifrån ICER i grundscenariot, innebär den utfallsbaserade betalningsmodellen att läkemedlet kan börja användas och patienterna får tillgång till behandlingen, trots att risken bara reduceras de första 10 åren. Den utfallsbaserade betalningsmodellen ger alltså ingen garanti för att kostnaden inte överstiger nyttan – det är orealistiskt att sträva efter. Men betalningsmodellen minskar risken tillräckligt för att den ska vara på en acceptabel nivå.

För att ytterligare illustrera effekten av olika betalningsmodeller och hur den årliga sannolikheten att effekten försvinner påverkar, visas i Tabell 4 vad sannolikhetsviktad ICER blir för fyra olika utfallsbaserade betalningsmodeller. Dessa kan illustreras med samma typ av diagram som används i Figur 6 ovan, vilket inte görs här av utrymmesskäl.

Tabell 4: Exempel A: Sannolikhetsviktad ICER med olika årliga risker att effekten försvinner

Årlig sannolikhet att effekten försvinner, % (i parentes: år när ackumulerad sannolikhet >50 %)	Sannolikhetsviktad ICER, miljoner kronor				
	Direkt betalning	Utfallsbas. i) Lika stor betalning i 10 år	Utfallsbas. ii) Låg betalning år 1–9, resten år 10	Utfallsbas. iii) Lika stor bet. i 5 år	Utfallsbas. iv) Hela summan vid behandling Återbet. av 80 % år 5
2% (33)	0,88	0,71	0,59	0,75	0,80
3% (23)	1,00	0,77	0,62	0,84	0,87
4% (17)	1,12	0,83	0,65	0,92	0,94
5% (14)	1,24	0,89	0,67	1,01	1,00
6% (11)	1,36	0,94	0,68	1,08	1,06
År 1-10: 10 %, Efter år 10: 1 %	1,40	0,84	0,54	1,04	0,98
År 1-5: 10 %, Efter år 5: 1 %	1,11	0,70	0,54	0,82	0,89

i) Summan 12 mnkr delas upp år 1–10 i lika stora delar. Ingen betalning om effekt avtagit.

ii) Summan 12 mnkr År 1–9: 0,3 mnkr; År 10: 9,3 mnkr. Ingen betalning om effekt avtagit

iii) Summan 12 mnkr delas upp år 1–5 i lika stora delar. Ingen betalning om effekt avtagit.

iv) Summan 12 mnkr betalas vid behandlingstillfället. Men om effekten försvinner och sjukdomstillståndet börjar försämrats betalas 80 % av kostnaden tillbaka vid avtalstidens slut.

Den huvudsakliga slutsatsen som kan dras av tabellen är att med *direkt betalning* så spelar den årliga sannolikheten att effekten försvinner stor roll för om läkemedlet ska bedömas ge tillräcklig hälsovinst för att motivera kostnaden – det vill säga en ICER som understiger 1 miljon kronor. Med utfallsbaserade betalningsmodeller spelar den årliga sannolikheten mindre roll, eftersom syftet just är att ge en ”försäkring” mot att effekten försvinner. Bäst riskminskning, i bemärkelsen att ICER inte förändras särskilt mycket när den årliga sannolikheten för att effekten försvinner ökar, ger den *Utfallsbaserade ii)* med låg betalning år 1–9 och resten år 10.

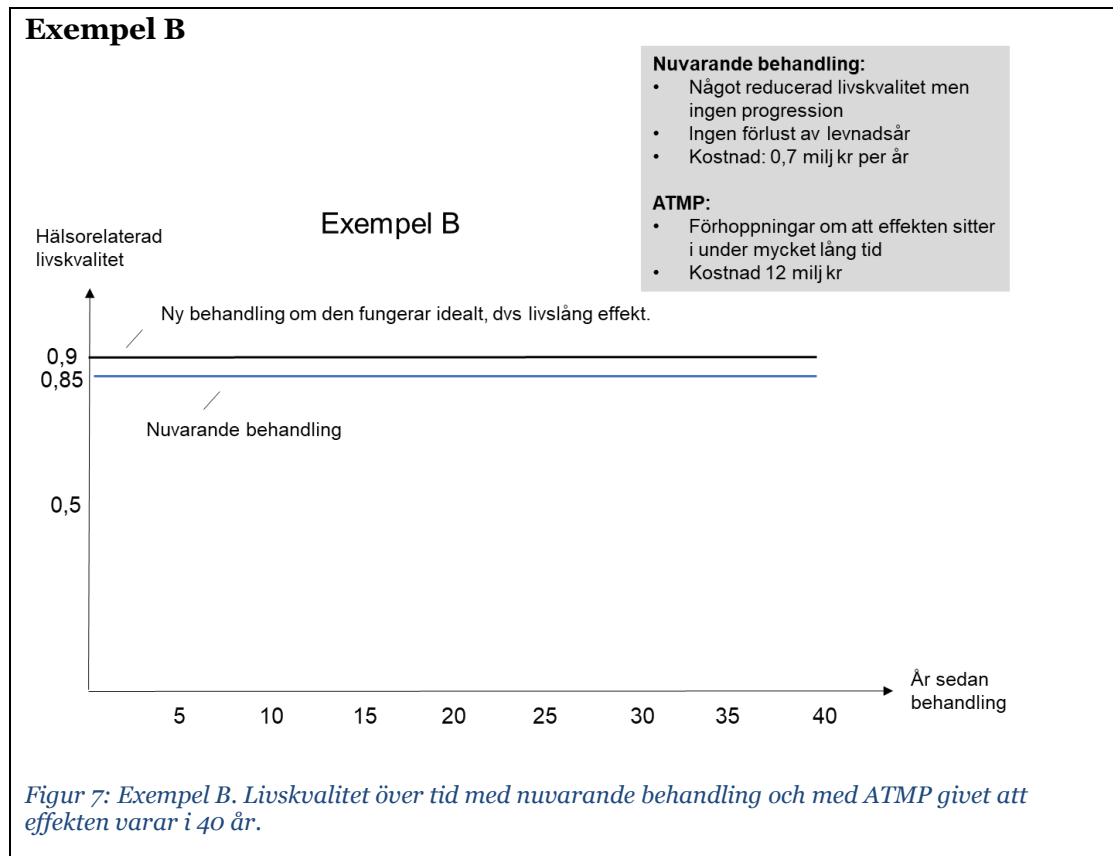
En rad andra betalningsmodeller är naturligtvis möjliga, samt en rad olika ”banor” för hur den årliga sannolikheten att effekten försvinner utvecklas över tid. Syftet med det simuleringsverktyg som TLV har påbörjat utvecklingen av är just att kunna simulera många olika scenarier för att öka förståelsen för vad som påverkar hur en betalningsmodell bidrar till riskminskning.

*Exempel B: Tillstånd där nuvarande kontinuerliga behandling är dyr men där tillståndet inte försämrats efter hand och inte heller leder till förkortat liv*

I exempel A motiveras den höga kostnaden för ATMP av en mycket stor hälsovinst. I exempel B är kostnaden för ATMP 8 miljoner kronor. Hälsovinsten är betydligt mindre än i exempel A eftersom det redan finns en ganska effektiv behandling, se Figur 7 nedan. Den nuvarande behandlingen är dock mycket dyr, 1 miljon kronor per år. Så priset på ATMP motiveras till stor del av att på sikt görs en besparing om effekten av ATMP visar sig vara långvarig.

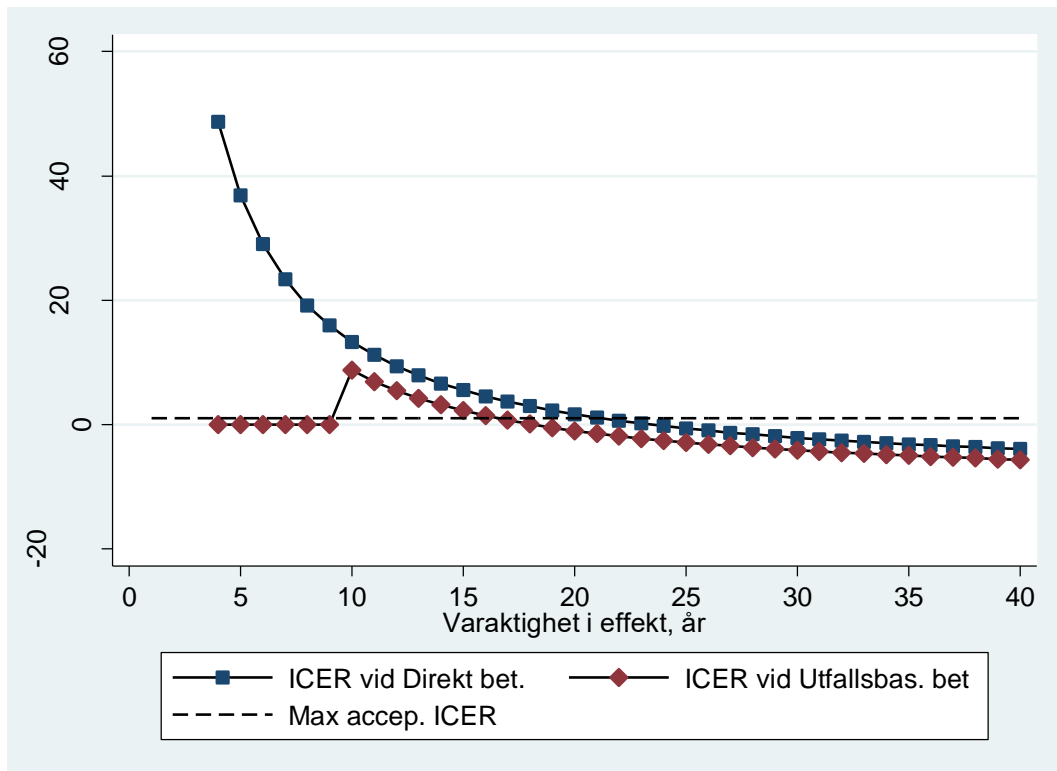


Om ATMP dock inte visar sig ha så god effekt som förväntat, då antas patienten byta till den tidigare behandlingen. Utöver en utebliven livskvalitetsförbättring innebär det alltså att en hög kostnad för betalning av den tidigare kontinuerliga behandlingen.



I Figur 8 ser vi vad faktiskt realiserad ICER blir med olika varaktighet i effekt. Precis som i exempel A så krävs 20 års varaktighet i effekt för att nå rimlig ICER. Om vi använde metoden *effekten varar i ett visst antal år* och detta sattes till 20 år, skulle alltså behandlingarna i exempel A och B få samma beräknade ICER.

Vi ser också att variationen i ICER i exempel B är mycket större än i exempel A. Om effekten bara skulle kvarstå i 10 år då är faktiskt realiserad ICER 2 miljoner kronor i exempel A medan den i exempel B är cirka 12 miljoner kronor. Under åren 10–20 är ICER fortfarande hög. I Figur 8 visas också effekten av en utfallsbaserad modell med mycket låg betalning de första 9 åren: 700 000 kronor per år, och den resterande delen av den totala kostnaden på 12 miljoner kronor betalas år 10.



Figur 8: ICER vid olika varaktighet, dels med direkt betalning och dels med en utfallsbaserad betalningsmodell där 700 000 kr betalas år 1–9, och resterande del av de 12 miljoner kronor som ATMP antas kosta betalas år 10.

I Tabell 5 nedan visas sannolikhetsviktad ICER för samma betalningsmodeller som i Tabell 4. Slutsatsen här är att eftersom ICER varierar mycket kraftigt är behovet av riskreducering genom en utfallsbaserad betalningsmodell ännu större än i exempel A. Av de betalningsmodellerna är det samma som i exempel A som fungerar bäst, *utfallsbaserad ii*). Med den så är ATMP dominant (lägre kostnad och hälsovinst) oavsett sannolikheten att effekten försvinner.

Tabell 5: Exempel B: Sannolikhetsviktad ICER med olika årliga risker att effekten försvinner

Årlig sannolikhet att effekten försvinner, % (i parentes: år när ackumulerad sannolikhet >50 %)	Sannolikhetsviktad ICER, miljoner kronor				
	Direkt betalning	Utfallsbas. i) Lika stor betalning i 10 år	Utfallsbas. ii) Låg betalning år 1-9, resten år 10	Utfallsbas. iii) Lika stor bet. i 5 år	Utfallsbas. iv) Hela summan vid behandl. Återbet. av 80 % år 5
2% (33)	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
3% (23)	1,20	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
4% (17)	2,95	Dominant	Dominant	0,06	Dominant
5% (14)	4,65	1,44	Dominant	1,20	0,60
6% (11)	6,26	0,11	Dominant	2,24	1,25
År 1-10: 10 %, Efter år 10: 1 %	6,41	Dominant	Dominant	1,39	Dominant
År 1-5: 10 %, Efter år 5: 1 %	2,48	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

\*Med "dominant" menas att den nya behandlingen leder till bättre effekt till lägre kostnad jämfört med jämförelsealternativet.

i) Summan 12 miljoner kr delas upp år 1-10 i lika stora delar. Ingen betalning om effekt avtagit.

ii) År 1-9: 0,7 milj kr; År 10: 5,7 milj kr. Ingen betalning om effekt avtagit

iii) Summan 12 miljoner kr delas upp år 1-5 i lika stora delar. Ingen betalning om effekt avtagit.

iv) Summan 12 miljoner kr betalas vid behandlingstillfället. Men om effekten försvinner och sjukdomen börjar progrediera betalas 80 % av kostnaden tillbaka vid avtalstidens slut.

Sammanfattningsvis, syftet med att diskutera de två stiliserade exempel som har presenterats här är att visa att det inte är uppenbart hur bra riskminskning som en viss utfallsbaserad betalningsmodell ger i en viss situation – det vill säga om riskminskningen för betalaren är tillräcklig för att kostnaden ska kunna betraktas som rimlig. Vi kan ur ett teoretiskt perspektiv säga att ju längre avtalslängden är och ju större andel av betalningen som sker sent, desto större riskminskning uppnås. Men vi kan inte utan mer avancerad analys via en hälsoekonomisk modell för det aktuella läkemedlet säga om avtalslängden är tillräckligt lång för att ge rimlig ICER. Vi kan inte heller utan vidare analys säga om betalningen bör betingas på om patienten fortfarande lever eller om den till exempel ska betingas på om patienten påbörjar medicinering med annat dyrt läkemedel.

#### 2.5.4 Att kunna mäta effekten av behandlingen är avgörande för användning av utfallsbaserade betalningsmodeller

I den teoretiska diskussionen som vi har fört ovan, har vi antagit att det går att kontinuerligt mäta – att fånga med data – hur bra effekt som ATMP-behandlingen ger. Syftet med att fokusera på det teoretiska här, har varit att de mer praktiska implementeringsfrågorna diskuteras i andra sammanhang, medan vi anser att frågan om hur stor riskminskning som faktiskt uppnås med olika betalningsmodeller har fått mindre uppmärksamhet. Vi vill dock avsluta med en diskussion om data. I praktiken kommer möjligheten att mäta effekten av ATMP-behandlingen att vara den kanske största utmaningen med implementering av

utfallsbaserade betalningsmodeller och avgörande för om det är mödan värt att använda sig av detta verktyg.

Utfallsbaserade betalningsmodeller bygger ofta på individdata. Det innebär att man behöver kunna följa upp vilka individer som fått behandling samt vilka hälsoutfall som realiseras. De hälsoutfall som är kopplade till betalningsmodellen behöver kunna följas upp inom avtalstiden. Även om det inte finns teoretiska begränsningar för hur länge avtalet är giltigt finns det praktiska fördelar med att avtalen inte är för långa (i den tidigare rapporten nämndes 5 år (1).) Det innebär att hälsoutfallen, eller surrogatvariabler för hälsoutfallen, behöver kunna realiserats inom avtalstiden.

Data över utfall måste vara tillgänglig för alla avtalsparter; inte bara betalare utan även för det företag som kostnaden ska regleras mot. Detta för att båda parter ska kunna uppfylla och säkerställa sina avtalsrättsliga åtaganden. I dag är det endast hälsodataregistren som kan garantera tillgång för samtliga parter. Andra register som kvalitetsregister är frivilliga för såväl patient som behandlande vårdpersonal att ansluta sig till. Att basera utfallsbaserade betalningsmodeller på journaldata är riskabelt då det inte kan garanteras att samtliga intressenter får tillgång till data eller att det går att följa en patient över regiongränser där olika journalsystem används.

När man ska reglera ett utfallsbaserat avtal måste man först och främst veta vem som fått en produkt. De ATMP som hittills har godkänts eller kommer att bli godkända inom de kommande åren kommer alla att vara rekvisitionsläkemedel, det vill säga ges på sjukhus, till skillnad mot förskrivningsläkemedlen som tas av patienten själv. Det finns dock i dag inget register där det registreras vilka rekvisitionsläkemedel som ges till vilka patienter. TLV har dock tidigare visat att patientregistret på Socialstyrelsen skulle kunna användas för detta ändamål (6). Om rekvisitionsläkemedel registreras per automatik genom en ATC-kod skulle det vara möjligt att veta vilken individ som fått vilken produkt. Därefter går det via personnumret att länka olika hälsoutfall till behandlingsstarten.

Dessutom behöver utfallsmåttet vara relevant. Det måste representera ett hälsoutfall som är relaterat till den effekt som är av intresse. Utfallsmåttet bör även vara ett mått som används eller genereras i klinisk praxis. Det är inte önskvärt att en patient ska komma på upprepade mätningar enbart för att reglera en betalningsmodell. På samma sätt är det eftersträvansvärt att utfallsmåttet inte inkluderar en subjektiv bedömning. Om den ersättning som ska ges är beroende av ett subjektivt bedömt utfall kan detta misstänkas påverka bedömningen. Utfallsmåttet bör även finnas i ett hälsodataregister. Det som, enligt TLV, i dag är mest lämpligt är Socialstyrelsens register.

En ytterligare aspekt som måste hanteras är patientsekretessen. Ett utfallsmått kommer med all sannolikhet att inkludera information om patientens hälsostatus. Innan känsliga data delas måste det säkerställas att ingen data blir tillgänglig för personal som inte har rätt att hantera den. Detta är aspekter som denna rapport inte har för avsikt att avhandla men det är faktorer som måste vägas in innan ett avtal sluts.

## 3 Möjligheter att stödja framtagande och användning av nya betalningsmodeller

---

### 3.1 Att utveckla användning av betalningsmodeller för ökad tillgänglighet till läkemedel

#### 3.1.1 TLV har i uppdrag att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel

TLV genomför idag hälsoekonomiska bedömningar av vissa klinikläkemedel med stöd av förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, dvs. TLV:s instruktion. Det är NT-rådet som initierar vilka klinikläkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. Inom ramen för det så kallade klinikläkemedelsuppdraget tar TLV fram underlag till regionerna inför deras köp av läkemedel.

Om regionerna anser att kostnaden för det aktuella klinikläkemedlet, bland annat utifrån TLV:s hälsoekonomiska bedömning, överskrider regionernas betalningsvilja kan NT-rådet utfärda ett förhandlingsuppdrag. Förhandlingen med företaget har målsättningen att erhålla villkor för regionerna som gör att behandlingen kan bedömas kostnadseffektiv. Detta sker i dagsläget vanligen via ett återbäringsavtal, som innebär att företaget återbetalar en del av kostnaden av det officiellt angivna priset för ett läkemedel, till regionerna. Om resultatet av förhandlingen med företaget är godtagbart utifrån regionernas betalningsvilja kan NT-rådet avge en rekommendation till regionerna om att använda läkemedlet i sjukvården. Därefter kan alla regioner teckna avtal med företaget (7).

#### 3.1.2 Utfallsbaserade betalningsmodeller kan i vissa fall vara mer ändamålsenliga än avtal som bygger på rak återbäring

Det finns olika former av betalningsmodeller, till exempel utfallsbaserade modeller och återbäringsavtal. Återbäringsavtal är en enklare form av avtal där betalaren och företaget kommer överens om en procentuell rak återbäring som minskar kostnaden för användning av läkemedlet. Återbäringsavtal kan inte hantera de stora osäkerheter som är kopplade till bland annat långtidseffekterna av ATMP. Om betalaren (det offentliga) och läkemedelsföretaget inte är överens om vad som är en rimlig kostnad innebär det i slutändan en risk för att behandlingen inte blir tillgänglig för patienten.

En överenskommelse mellan betalaren och läkemedelsföretaget om att göra behandlingen tillgänglig under bestämda villkor baserat på en betalningsmodell kan dock öka möjligheterna för parterna att komma överens och därmed göra behandlingen tillgänglig för patienterna. En sådan betalningsmodell kan till exempel innebära att betalningen för läkemedlet inte är en konstant summa per

förpackning utan varierar beroende på hälsoutfall, användningsområde, inköpt volym eller annat.

### 3.1.3 TLV har analyserat hur myndigheten kan stödja användning av betalningsmodeller för ATMP

I det tidigare regeringsuppdraget gjorde TLV en bred analys av behovet av och möjligheterna till framtagande och användningen av betalningsmodeller. TLV konstaterade att utfallsbaserade betalningsmodeller bör prövas för ATMP, där betalning sker när samhället ser faktisk nytta av behandlingen (1). Nuvarande arbete har fokuserat på vad TLV som myndighet kan utveckla för att främja användning av betalningsmodeller.

Inom ramen för det nuvarande uppdraget har TLV tagit fram metoder för att påvisa vilken riskminskning en betalningsmodell kan ge. TLV har också inlett utvecklingen av ett simuleringsverktyg som kan användas för att få mer kunskap om ändamålsenligheten med en viss betalningsmodell. Ett sådant verktyg förväntas kunna underlätta för regionerna och företagen vid en eventuell förhandling om utvecklade betalningsmodeller. Detta arbete redovisas i kapitel 2.

I detta kapitel redovisar TLV förslag på hur TLV kan stödja användning av utvecklade betalningsmodeller i enskilda kliniskläkemedelsärenden. ATMP är i huvudsak kliniskläkemedel, som kräver assistans eller övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal och administreras på sjukhus. Nedanstående resonemang gäller därför endast kliniskläkemedel där TLV utför hälsoekonomiska bedömningar. Motsvarande hantering för förmånsläkemedel, där TLV fattar beslut om pris och subvention enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., skulle kräva ytterligare överväganden och utreds inte inom ramen för denna rapport.

### 3.1.4 Det finns praktiska utmaningar med implementering av betalningsmodeller - dessa utreds inte närmare i detta arbete

TLV redogör och beaktar i denna analys inte vissa praktiska förutsättningar för att betalningsmodeller ska fungera i praktiken, så som bristande tillgång till data som möjliggör uppföljning av relevanta utfall att basera betalningen på. Vi vill dock betona att det finns ett antal utmaningar kopplade till detta. I avsnitt 2.3.5 finns en genomgång av några av dessa. I rapporten från det tidigare regeringsuppdraget finns också en redogörelse för viktiga förutsättningar för betalningsmodeller i en svensk kontext (1).

I denna rapport beaktas inte heller regionernas rättsliga förutsättningar att till exempel teckna avtal som sträcker sig över lång tid. Vad gäller avtalens längd ska kommuner och regioner enligt kommunallagen (2017:25) ha en god ekonomisk hushållning, vilket bland annat innebär att intäkterna täcker de löpande utgifterna. Kostnader för läkemedel faller under löpande driftskostnader, och behandlingar med mycket högt pris riskerar således att generera en ekonomisk obalans i regionerna (8).

## 3.2 Olika sätt som TLV potentiellt kan stödja användning av betalningsmodeller

### 3.2.1 Rättsliga utgångspunkter för TLV att stödja framtagande och användning av betalningsmodeller

Betalningsmodeller kan diskuteras utifrån såväl teoretiska som praktiska perspektiv. I juridisk bemärkelse består de betalningsmodeller som diskuteras i denna rapport av en uppsättning avtalsvillkor i ett civilrättsligt avtal som förhandlas fram mellan ett läkemedelsföretag och en eller flera regioner. TLV är inte part i ett sådant avtal.

Det finns ett antal allmänna bestämmelser som reglerar TLV:s verksamhet. I det följande nämns de mest centrala bestämmelserna som kan bli aktuella vad gäller de frågor som berörs i denna rapport. En myndighet får endast vidta åtgärder som har stöd i rättsordningen och måste därmed ha författningsstöd för sin förvaltning och ärendehantering<sup>3</sup>. Förvaltningsmyndigheter måste beakta allas likhet inför lagen samt iaktta saklighet och opartiskhet i sin verksamhet, vilket innefattar krav på likabehandling och objektivitet<sup>4</sup>. Kravet på objektivitet konkretiseras genom andra föreskrifter, till exempel bestämmelserna om jäv i förvaltningslagen som syftar till att undvika intressekonflikter som gör att man kan ifrågasätta objektiviteten hos en företrädare för en myndighet. Myndigheter har även en skyldighet att hjälpa enskilda så att de kan ta till vara sina intressen, den så kallade serviceskyldigheten<sup>5</sup>. Hjälpen ska ges i den utsträckning som är lämplig med hänsyn till frågans art, den enskildes behov av hjälp och myndighetens verksamhet. Myndigheterna ska alltså erbjuda service och viss rådgivning, men endast i sådan omfattning att objektiviteten inte kan ifrågasättas eftersom serviceskyldigheten är underordnad kravet på opartiskhet. Den hjälp som en myndighet erbjuder får alltså inte vara mer omfattande än vad som ryms inom begreppen rådgivning och service. Dessa omständigheter måste myndigheten beakta i all sin verksamhet, inklusive hälsoekonomiska bedömningar av kliniskläkemedel.

Det uppdrag TLV enligt sin instruktion har i dag vad gäller kliniskläkemedel har följande lydelse: *”Myndigheten ska utföra hälsoekonomiska bedömningar i fråga om läkemedel och medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekqueras till slutenvården eller upphandlas av regionerna”*<sup>6</sup>. Det finns inte några ytterligare bestämmelser kring denna hantering utan de allmänna bestämmelserna i till exempel förvaltningslagen (2017:900) och offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) blir tillämpliga på handläggningen.

### 3.2.2 TLV kan utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller

Nedan redogör TLV för ett förslag på hur myndigheten skulle kunna stödja framtagandet av betalningsmodeller inom ramen för TLV:s hälsoekonomiska bedömningar av kliniskläkemedel, till exempel ATMP. Vi går även igenom hur

<sup>3</sup> 1 kap. 1 § regeringsformen samt 5 § första stycket förvaltningslagen (2017:900)

<sup>4</sup> 1 kap. 9 § regeringsformen samt 5 § förvaltningslagen (2017:900)

<sup>5</sup> 6 § förvaltningslagen (2017:900)

<sup>6</sup> 2 § förordning (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

förslaget förhåller sig till de rättsliga förutsättningarna samt övriga aspekter att beakta inför ett eventuellt införande av ett sådant arbetssätt.

I de fall TLV har genomfört en hälsoekonomisk utvärdering av ett klinkläkemedel har TLV en omfattande kunskap och information om såväl det kliniska som det hälsoekonomiska underlaget, inklusive de osäkerheter som kan föreligga kring läkemedlets kostnadseffektivitet. Läkemedelsföretagen uttrycker i dag i vissa ärenden en vilja att diskutera förslag på betalningsmodeller (dvs. avtalsvillkor) med TLV och regionerna. I dag förs förhandlingarna om betalningsmodell mellan regionerna och företaget efter det att TLV har färdigställt den hälsoekonomiska utvärderingen. TLV brukar således inte delta i dessa diskussioner.

För att på bästa sätt kunna stödja framtagandet av betalningsmodeller, menar TLV att myndigheten i samband med de hälsoekonomiska bedömningarna bör ta fram förslag på betalningsmodeller genom att bland annat identifiera och föreslå angelägna komponenter att ta hand om i en sådan modell. Detta kan sedan ligga till grund för mer komplexa avtalsstrukturer. Ett sådant förfarande skulle innefatta en utvärdering av hur de förhandlande parternas förslag på betalningsmodell hanterar de viktigaste osäkerheterna och hur den påverkar kostnadseffektiviteten samt en utvärdering av föreslagna utfallsmått och möjlighet till uppföljning av dessa. Om det är relevant för det specifika fallet bör TLV även föreslå hur de aktuella betalningsmodellerna kan justeras för att bli mer ändamålsenliga i termer av att en tillräcklig riskminskning uppnås. I vissa situationer kan det även tänkas att det ursprungliga förslaget på lämplig betalningsmodell i huvudsak tas fram av TLV och inte av de förhandlande parterna.

Syftet med detta arbetssätt är att ge både företagen och NT-rådet och regionerna en bättre möjlighet att komma fram till en avtalslösning som är anpassad till förutsättningarna för den aktuella produkten. En värdering av förslag på betalningsmodell underlättar de slutliga förhandlingarna eftersom båda parter ges en utökad möjlighet att bedöma effekterna av betalningsmodellen och den slutliga kostnadseffektiviteten.

För att TLV ska kunna utvärdera hur en specifik betalningsmodell påverkar kostnadseffektiviteten för ett läkemedel behöver sådana analyser kunna göras i den hälsoekonomiska modell som företaget har tagit fram i samband med den hälsoekonomiska utvärderingen.

Som ovan nämnts behöver TLV ha stöd i rättsordningen för sina åtgärder. TLV får heller inte grunda sina avgöranden på hänsyn till andra omständigheter än sådana som enligt tillämpligt regelverk får beaktas vid prövningen av ett ärende. TLV:s bedömning är att det är tveksamt om framtagandet av betalningsmodeller och andra avtalsvillkor ingår i TLV:s nuvarande uppdrag vad gäller att utföra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel. Vi bedömer därför att av transparens skull och utifrån olika rättssäkerhetsaspekter, såsom vad som följer av legalitetsprincipen och likabehandlingsprincipen, behöver denna uppgift framgå av TLV:s instruktion, dvs. förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. TLV föreslår därför en ändring i förordningen så att



det tydliggörs att TLV för klinikläkemedel får utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller som kan ligga till grund för ett avtal mellan regioner och företag och även ta fram utkast till sådana avtal. Det behövs därmed även en följdändring i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641) så att sekretessen även gäller för dessa nya uppgifter.

TLV:s hälsoekonomiska bedömning sammanfattas i ett kunskapsunderlag som skickas till NT-rådet som sedan kan ge en rekommendation till regionerna baserat bland annat på TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Det är NT-rådet som initierar en eventuell förhandling med företaget med målsättningen att erhålla villkor för regionerna som gör att behandlingen kan bedömas kostnadseffektiv, men det är regionerna som tecknar avtal med företaget.

För att det föreslagna arbetssättet ska vara möjligt krävs att TLV och NT-rådet kan utbyta information med varandra, även under ärendets gång. TLV skulle exempelvis behöva dela bedömningar om företagets hälsoekonomiska modell, antaganden i den hälsoekonomiska utvärderingen samt lämpliga och möjliga utfallsmått som går att följa upp för den föreslagna betalningsmodellen. För att TLV ska kunna värdera riskminskning för en viss betalningsmodell behöver TLV få uppgifter om vad som diskuteras i förhandlingarna. Ovanstående är uppgifter som finns eller skulle finnas hos TLV och i många fall bedömas vara känslig information där företagen kan antas lida skada om uppgifterna röjs. Det finns ingen sekretessbestämmelse som ger NT-rådet rätt att ta del av känslig information. TLV kan därför endast dela med sig av uppgifter om företaget samtycker till att efterge sekretessen med stöd av 12 kap. 2 § st. 1 offentlighets- och sekretesslagen. Enligt nuvarande rutin för utvärdering av klinikläkemedel tillfrågas företagen om sådan eftergift av sekretess. Detta är ingen tillfredsställande ordning och TLV har tidigare påtalat denna brist. TLV ser därför alltså ett behov av att förfarandet ses över och regleras.

En ytterligare förutsättning för föreslagen hantering är att det finns ett ömsesidigt intresse mellan avtalsparterna att förhandla kring en eventuell betalningsmodell, dvs att båda parter har för avsikt att ingå ett avtal med mer komplex struktur. Alla företag ges således möjlighet till föreslagen hantering, men det är avtalsparterna gemensamt som avgör om TLV ska utvärdera en betalningsmodell inför eller under pågående förhandlingar. TLV gör därmed inget urval av i vilka ärenden detta ska äga rum.

En annan aspekt som behöver beaktas är den extra tidsåtgång som föreslaget arbetssätt skulle medföra. Ett förfarande där företagen och NT-rådet förhandlar utifrån den hälsoekonomiska bedömning TLV gjort och därefter ger in ett underlag för en betalningsmodell som TLV slutligen ska värdera, är ett tillvägagångssätt som tar viss tid. Det finns ingen särskilt reglerad handläggningstid för klinikläkemedel på motsvarande sätt som för förmånsläkemedel, men TLV har i dag en målsättning om 120 dagar. Det föreslagna nya förfarandet innebär att handläggningstiden troligen kommer att öka. Det är enligt TLV:s uppfattning svårt att förutsäga om den handläggning som här föreslås ryms inom dessa tidsramar.

Därtill skulle ett arbetssätt likt detta kräva ökade resurser på TLV – både i form av omfattning och relevant kompetens. Hanteringen tar personella resurser i anspråk som annars skulle användas till andra utvärderingar. Beroende på betalningsmodellens komplexitet och vilka beräkningar som har gjorts kan det vara mer eller mindre resurskrävande att utvärdera modellens ändamålsenlighet.

TLV har inom ramen för detta arbete inte närmare utrett hur processen för det arbetssätt som föreslås skulle se ut. I vilket skede av utredningen som TLV identifierar och föreslår komponenter till en betalningsmodell behöver exempelvis övervägas.

### 3.2.3 I tillägg kan TLV utveckla ett antal standardiserade betalningsmodeller som kan appliceras för ATMP

TLV ser även att det skulle kunna finnas fördelar med att ta fram ett antal standardiserade utfallsbaserade betalningsmodeller som bedöms kunna hantera osäkerheter och minska betalarens ekonomiska risk i flera situationer och som kan användas i avtalen mellan företagen och regionerna när det gäller ATMP.

Som redovisats i kapitel 2 har TLV påbörjat utvecklingen av ett simuleringsverktyg för beräkningar av hur stor riskminskning en utfallsbaserad betalningsmodell kan ge. I nuvarande form är det främst avsett som ett pedagogiskt verktyg för att, för stiliserade hypotetiska tillstånd och behandlingar, förstå de huvudsakliga mekanismerna. TLV ser ett värde i att fortsätta utveckla verktyget för att eventuellt kunna användas i faktiska utvärderingar. För att detta ska vara möjligt måste verktyget tillåta detaljerad beskrivning av hälsotillståndet. En sådan beskrivning skulle kunna ligga nära de hälsoekonomiska modeller som företagen skickar in till TLV. Verktyget skulle också kunna användas för andra typer av behandlingar än ATMP.

TLV har i dagsläget inte identifierat några rättsliga hinder för att myndigheten tar fram ett sådant verktyg.

### 3.2.4 Viktigt med fortsatt samverkan med regionerna

Under tiden för det tidigare regeringsuppdraget etablerade TLV ett samarbete med regionerna inom ramen för ett pilotprojekt. Syftet var att utreda möjligheterna för utvecklade betalningsmodell(er) som är ekonomiskt, praktiskt och långsiktigt hållbara för svenska förhållanden. Regionernas arbete i pilotprojektet baserades på det utvecklingsuppdrag som SKR har att se över möjligheterna att utveckla nya avtalskonstruktioner och betalningsmodeller (9).

Både TLV och regionerna ser ett stort värde i att denna samverkan fortsätter och utvecklas. TLV ser ett behov av en välfungerande struktur för nationell samverkan kring dessa frågor.

## 4 Om accepterad kostnad bör påverkas av hur stor användningen av läkemedlet är

---

### 4.1 TLV väger kostnad mot hälsovinst och svårighetsgrad

Den metod TLV och NT-rådet använder för att avgöra om kostnaden för ett läkemedel är rimlig benämns ofta som värdebaserad prissättning: ju större hälsovinst ett läkemedel ger desto högre kostnad accepteras. Ett läkemedels maximala pris bestäms därmed utifrån värdet för den tänkta genomsnittspatienten. Värdebaserad prissättning i renodlad form innebär att försäljningsvolym, försäljningsvärde eller budgeteffekt inte påverkar det accepterade priset.<sup>7</sup>

TLV arbetar kontinuerligt med att utveckla den värdebaserad prissättningen. Bland annat har TLV sedan ett antal år tillbaka låtit patientantal, i kombination med andra kriterier, i vissa fall påverka vilken kostnad som accepteras. Frågan om huruvida ett litet patientantal och en liten försäljningsvolym ska beaktas i större utsträckning i TLV:s beslut har dock ytterligare aktualiseras på senare år på grund av att allt fler nya läkemedel är riktade mot små patientpopulationer, till exempel precisionsmedicin, med allt högre priser. TLV ser därför att det är angeläget att utreda vidare om det är rimligt att utöka tillämpningen av att tillståndets sällsynthet påverkar kostnaden som accepteras – att ställa lägre krav på kostnadseffektivitet vid sällsynthet. TLV ser att det samtidigt är motiverat att utreda om det är rimligt att ställa högre krav på kostnadseffektivitet för storsäljande läkemedel och i så fall hur det kan tillämpas.

#### 4.1.1 Värdebaserad prissättning är i många fall en fungerande modell för att reglera läkemedelspriser

Den värdebaserade prissättningsmodellen fungerar på många sätt bra vid prissättning av läkemedel. Principen att kostnaden av en insats inte ska överstiga nyttan av densamma motiveras av att samhällets resurser ska användas där de gör mest nytta. Kostnadseffektivitetsanalyserna av läkemedel har därför sin motsvarighet i de samhällsekonomiska kalkyler som exempelvis görs vid investeringar i infrastruktur. Om principen tillämpas kategoriskt och konsekvent kommer det offentliga – åtminstone i teorin – att betala lika mycket för en lika stor hälsovinst, oavsett sjukdom och behandling.

Eftersom TLV tillämpar olika gränser för vad som ses som rimlig kostnad beroende på sjukdomens svårighetsgrad, får dock läkemedel mot svårare sjukdomstillstånd

---

<sup>7</sup> Detta gäller så länge som genomsnittlig hälsovinst inte påverkas när användningen blir allt större, till exempel om användningen utökas till patientgrupper med mindre patientnytta eller lägre svårighetsgrad.

kosta mer i förhållande till hälsovinsten. Det är i enlighet med behovs- och solidaritetsprincipen i hälso- och sjukvårdens etiska plattform, som innebär att svåra sjukdomar ska prioriteras framför mindre svåra. Det innebär alltså att samhället betalar mer för en given hälsovinst, ju svårare sjukdomen är.

Värdebaserad prissättning ger tydliga incitament till företagen att utveckla nya effektiva läkemedel, eftersom ju större hälsovinsten är desto högre pris accepteras. Att principen ger incitament till utveckling av effektiva läkemedel är dock inget som brukar nämnas som huvudskäl till att tillämpa värdebaserad prissättning, men är en sidoeffekt, se till exempel SOU 2017:87 (10).

Incitamenten är dock inte optimala i bemärkelsen att priset som accepteras är perfekt utformat efter hur stark ”signal” som behövs för att företagen ska utveckla produkter för en viss sjukdom. En anledning är att företagets intäkter inte enbart beror på priset utan också på försäljningsvolym, vilket, som tidigare nämndes, inte beaktas vid värdebaserad prissättning. För att incitamenten ska vara lika starka kan priset för läkemedel mot små patientgrupper därför behöva vara högre för än för läkemedel som riktas mot stora patientgrupper.

Slutsatsen av detta är inte nödvändigtvis att en myndighet som TLV ska sträva efter att tillhandahålla *optimala* incitament för utveckling av läkemedel. Det är en svår uppgift som dessutom kan kollidera med andra målsättningar för hälso- och sjukvården. Men även om optimala incitament är ett för högt uppsatt mål, kan det finnas möjlighet till förbättrade incitament.

Detta kapitel är ingen uttömmande utredning huruvida TLV:s praxis vad gäller detta bör ändras. Kapitlet är i stället avsett som en introduktion till diskussionen – som vi uppfattar den. TLV menar dock att en utredning bör göras. Finns det skäl till att låta volym – det vill säga hur *stor* eller *liten* den förväntade och faktiska användningen av ett läkemedel är – spela större roll i TLV:s beslutsfattande?

## 4.2 Att acceptera högre kostnader för läkemedel vid sällsynta tillstånd

*Det finns en praxis på TLV att i vissa fall acceptera en högre kostnad per vunnen hälsovinst*

TLV har i ett antal ärenden tagit hänsyn till att en behandling är riktad mot ett sällsynt tillstånd genom att då acceptera en högre kostnad per hälsovinst än vad som normalt accepteras, (se till exempel TLV:s beslut dnr 1967/2015 (11)). Det har TLV gjort bland annat med stöd av slutsatserna i en rapport av Prioriteringscentrums i en bilaga till Läkemedels- och Apoteksutredningen (SOU 2014:87) (12). Författarna menar att hälso- och sjukvårdens etiska plattform ger en möjlighet att ta särskilda hänsyn vid prioritering av läkemedel riktade till sällsynta och mycket svåra tillstånd – detta eftersom patienter drabbade av sällsynta

sjukdomar då ges mer likvärdig tillgång till hälsoförbättrande behandlingar som andra patienter.<sup>8</sup>

I rapporten ställer författarna upp fyra villkor för att en högre kostnad per hälsovinst ska accepteras:

- att behandlingen har en hög kostnad per hälsovinst som en konsekvens av att den omfattar endast få patienter,
- att det rör sig om ett tillstånd med mycket hög svårighetsgrad,
- att det behandlingsalternativ som övervägs på goda grunder ska antas ha en väsentlig effekt,
- att det inte finns någon alternativ behandling med en väsentlig effekt som förväntas förebygga.

I rapporten tar författarna inte ställning till *hur* mycket mer det är rimligt att betala vid sällsynta tillstånd, men de framhåller att det måste finnas en övre gräns för hur hög kostnad per hälsovinst samhället kan acceptera även för dessa läkemedel.

I rapporten diskuteras också hur sällsynt ett tillstånd bör vara för att komma i fråga för den högre accepterade kostnaden per hälsovinst. Författarna menar att avgränsningen bör sättas betydligt lägre än den vedertagna definitionen av särlekemedel och att för Sveriges del kan en diskussion lämpligen utgå från att den förväntade storleken på patientgruppen inte bör bli större än 200 patienter (1 på 50 000 invånare) under fem år.

I resten av detta avsnitt ger vi en lite bredare introduktion till frågan om sällsynthet och högre betalningsvilja.

#### 4.2.1 Argument som framförs för att acceptera högre kostnader för läkemedel mot sällsynta tillstånd

##### *"Företag behöver tillräckliga incitament för att utveckla nya läkemedel"*

Läkemedelsföretags kostnader är huvudsakligen fasta, i form av utgifter för forskning och utveckling (FoU). De rörliga produktionskostnaderna är ofta en mindre del. De fasta kostnaderna är visserligen lägre för läkemedel mot små patientpopulationer än de är för stora populationer (13), men är ändå så höga att FoU-kostnaden per behandlad patient är högre för läkemedel vid små patientpopulationer. Om prisreglerande myndigheter inte beaktar detta riskerar därför förväntad lönsamhet och viljan att investera i utveckling av läkemedel mot små populationer att hämmas, enligt detta argument. Enligt detta synsätt bör vi alltså betala mer för dagens läkemedel mot sällsynta tillstånd i syfte att ge incitament till utveckling av framtidens läkemedel vid sällsynta tillstånd.

TLV tolkar detta argument som att det är i linje med det första villkoret som Prioriteringscentrum ställer upp för vad som måste gälla för att en högre kostnad per hälsovinst ska kunna accepteras – "att behandlingen har en hög kostnad per hälsovinst som en konsekvens av att den omfattar endast få patienter". Detta

<sup>8</sup> Formuleringen i bilagan är: "ges större likhet i tillgång till hälsa jämfört med andra patienter".

eftersom det är svårt att se någon annan anledning än att FoU-kostnaden per patient är högre, till att ett läkemedel för ett sällsynt tillstånd måste prissättas högre än läkemedel riktade mot större patientgrupper.

En viktig fortsättning på detta argument är att priset på ett läkemedel ofta sjunker över tid, särskilt vid patentutgång. Så även om det pris som accepteras under patenttiden kan anses vara för högt, det vill säga inte ger en tillräcklig hälsovinst i förhållande till behandlingskosten, kan det göra det i ett längre perspektiv. En invändning mot detta är dock att det är något som gäller alla läkemedel, inte bara sådana mot sällsynta sjukdomar. Förmodligen gäller det rent av i mindre utsträckning vid sällsynta tillstånd eftersom konkurrensen ofta är svag för läkemedel riktade mot små populationer efter patentutgång och priset därför sjunker i mindre utsträckning. Bör TLV därmed, för alla nya läkemedel, under en tid acceptera priser som ligger över en nivå som innebär kostnadseffektivitet? Svaret är att för de flesta läkemedel behöver vi inte acceptera dålig kostnadseffektivitet på kort sikt för att det ska finnas tillräckliga incitament för att de ska utvecklas. Det skulle också leda till för stor ineffektivitet i sjukvården om läkemedel regelmässigt skulle introduceras trots att behandlingskosten är omotiverat hög.

Sammanfattningsvis, incitamentsargumentet kan beskrivas som: för läkemedel riktade mot sällsynta tillstånd kan vi behöva acceptera kostnader som är ”för höga” under ett antal år för att det ska finnas incitament till att de utvecklas, och sett i ett längre perspektiv kan de ändå förhoppningsvis leverera tillräckliga hälsovinster för att motivera kostnaden eftersom priset förväntas bli lägre i framtiden.

TLV anser att det finns en viss giltighet i detta argument vilket är en huvudanledning till att myndigheten har ställt lägre krav på kostnadseffektivitet, det vill säga accepterat en högre kostnad per vunnet QALY, för ett antal läkemedel mot mycket sällsynta tillstånd.

*”Nuvarande utvärderingsmetoder missar en stor del av värdet”*

Ett annat argument som har framförts för att väga in patientantal i beslutet, är att de hälsoekonomiska metoder som används inte förmår fånga hela värdet av behandlingar av sällsynta sjukdomar (14). Enligt denna argumentation överskattar TLV och andra motsvarande myndigheter därför den faktiska kostnaden per vunnet QALY. Med andra ord, skulle TLV förmå fånga hela värdet skulle kostnaden per vunnet QALY inte bli lika hög.

TLV anser att detta är ett svagare argument för att acceptera högre kostnad per QALY. Om värdet för dessa läkemedel inte fångas på ett korrekt sätt i dag så är det snarare ett argument för att utveckla bättre metoder för att mäta värdet.

*”Sverige måste anpassa sig till den prisnivå som har etablerats internationellt”*

Priserna som företagen sätter på sina nya läkemedel varierar inte så mycket mellan olika västeuropeiska länder, särskilt inte vid introduktionen (15). Det gäller i synnerhet de officiella priserna, men förmodligen också de sekretessbelagda så kallade nettopriserna. Därför, om andra länder accepterar höga priser för läkemedel

vid sällsynta tillstånd och företagen inte har möjlighet att anpassa priserna till den nivå som accepteras i Sverige, blir läkemedlen inte tillgängliga här.

Huruvida tillgången till läkemedel vid sällsynta tillstånd är sämre i Sverige än i andra västeuropeiska länder är en komplex fråga som det inte enkelt går att svara på (16). Det är inte heller den frågan vi tar upp här. Här ställer vi i stället den principiella frågan om Sverige bör göra ett avsteg från den värdebaserade prissättningsmodellen för att i stället acceptera den västeuropeiska prisnivån och tillgängliggöra läkemedlet – oavsett om kostnaden kan motiveras utifrån TLV:s nuvarande praxis eller inte.

Detta är inte ett argument som TLV hittills har använt för att motivera den högre accepterade kostnaden för läkemedel vid sällsynta tillstånd. Vi kan inte heller här ta ställning till rimligheten i synsättet men konstaterar att det kan ha ganska långtgående konsekvenser om priset som accepteras i Sverige inte baseras på hälsovinster utan på vilka priser som accepteras i andra länder – om det nu skulle vara så att andra länder accepterar högre priser för sällsynta läkemedel än vi gör i Sverige.

#### 4.2.2 Vad ska påverka hur mycket högre kostnad som accepterats?

Antalet patienter som är aktuella för behandling är den variabel som ofta i debatten har använts som indikator på om ett läkemedel är riktat mot ett sällsynt tillstånd, och där FoU-kostnaden per patient därmed är hög. TLV har bedömt att detta är ett förhållandevis bra mått, även om det inte är utan svagheter. Det behöver därför utredas vidare vad som är det bästa måttet.

Det finns även en argumentation att den faktiska utvecklingskostnaden för det specifika läkemedlet bör påverka vilket pris som accepteras (17). Alla läkemedel vid sällsynta tillstånd har inte haft höga utvecklingskostnader. TLV menar dock att det i regel är olämpligt att låta FoU-kostnaden för det specifika läkemedlet påverka. Detta av två skäl. För det första är det knappast möjligt att fastställa på ett rättvisande sätt vad FoU-kostnaden var. Hur ska man till exempel fånga kostnaderna för alla misslyckade projekt? För det andra, även om FoU-kostnaden skulle gå att fastställa är det tveksamt om det är ändamålsenligt eftersom ett viktigt skäl för att låta sällsynthet påverka, enligt TLV, är att ge incitament till utveckling av framtidens läkemedel: hur kan samhället via priset skicka signal om vilken typ av FoU man ser som angelägen?

Detta ska inte tolkas som att det är irrelevant att beakta kostnader och lönsamhet helt och hållet. Vad som till exempel kan övervägas att beakta är vad de genomsnittliga utvecklingskostnaderna är för olika typer av läkemedel. Här finns det, som nämndes ovan, evidens för att produkter mot små populationer i genomsnitt kostar mindre att utveckla än produkter vid vanligare tillstånd.

*Det finns skäl utreda om en tydligare koppling mellan accepterad ICER och patientantal ska göras*

Syftet med detta kapitel är alltså inte att föra en detaljerad diskussion om tillämpningen om högre betalningsvilja vid sällsynta tillstånd, utan mer att

konstatera att en större utredning behöver göras. Bör nuvarande tillämpning ändras på något sätt? Några av de frågor som då bör besvaras är: Hur gör man om ett läkemedel har mer än en indikation, där någon är vid ett sällsynt tillstånd men där det totala patientantalet för läkemedlet inte är litet? Hur gör man om läkemedlet i praktiken visar sig användas av betydligt fler patienter än vad som bedömdes i subventionsbeslutet? Hur hanterar vi att många av de nya läkemedel som utvecklas är mot små patientgrupper? Hur bör den accepterade kostnad per QALY öka vartefter patientantal blir allt mindre?

### 4.3 Att ställa högre krav på kostnadseffektivitet för läkemedel med stor försäljningsvolym

Att acceptera högre kostnad per QALY för läkemedel riktade mot små patientpopulationer kan uttryckas som att vi för denna typ av läkemedel ställer lägre krav på kostnadseffektivitet. Bör vi då ställa högre krav än idag på kostnadseffektivitet för läkemedel med stor försäljningsvolym? De teoretiska argumenten för och emot detta bör utredas parallellt med frågan om högre accepterad kostnad för läkemedel vid små patientpopulationer: Hur bör det offentliga tänka kring incitament för utveckling av framtidens läkemedel vid vanliga tillstånd i relation till samhällets behov att skapa omedelbar nytta – nytta för dagens patienter – för tillgängliga resurser?

Att ställa högre krav på kostnadseffektivitet kan implementeras på olika sätt, till exempel:

- Att acceptera lägre kostnad per QALY än idag vid beslutstillfället.
- Att ställa högre krav på faktiskt visad kostnadseffektivitet i klinisk praxis efter att läkemedlet har använts ett antal år.

Det finns även andra möjligheter. Vissa länder tar till exempel hänsyn till budgeteffekten av att introducera ett nytt läkemedel (18)<sup>9</sup>.

Argumenten för att acceptera lägre kostnad per QALY än idag vid beslutstillfället är i stort sett en spegelbild av argumenten vi diskuterade för att betala mer för små patientpopulationer.

Argumenten för att ställa högre krav på faktiskt visad kostnadseffektivitet i klinisk praxis, tar sin utgångspunkt i att TLV i regel gör utvärderingar när läkemedel är nya och ännu inte använda i klinisk praxis. Effekt och användning i klinisk praxis kan dock komma att se väldigt annorlunda ut än vad den utvärdering som TLV initialt utgick ifrån: effekten kan visa sig vara sämre eller bättre, och patienterna som använder kan ha andra karakteristika. Att följa upp effekt och användning och korrigera priset utifrån resultatet har därför länge varit en målsättning både för företagen och TLV. Men det har visat sig vara svårt och resurskrävande och har därför inte gjorts i tillräcklig omfattning. TLV har ett pågående regeringsuppdrag där vi utvecklar myndighetens arbetssätt vad gäller detta (19).

---

<sup>9</sup> Se sida 12 i bilaga 2



Anledningen till att fokusera mer på storsäljande läkemedel när det gäller visad kostnadseffektivitet i klinisk praxis är att det är viktigast ur ett samhällsekonomiskt helhetsperspektiv. Kostnader som är för höga relativt hälsovinsten på sällan använda läkemedel spelar mindre roll än för höga kostnader för produkter som säljs i stora volymer.

## 5 Att beakta en sjukdoms och en behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet

---

### 5.1 Anhörigas livskvalitet som en aspekt i beslutsfattandet

5.1.1 Flera sjukdomar har en stor påverkan på patientens anhöriga; därmed kan även behandlingar ha effekt på anhörigas livskvalitet

TLV har i den tidigare rapporten (1) gjort en genomgång av olika värdeaspekter som kan ha särskild relevans för precisionsmedicin och ATMP och om det finns det skäl att beakta någon av dessa aspekter i den hälsoekonomiska utvärderingen. TLV:s slutsats var då att det finns ett behov av att fortsätta analysera och diskutera dessa frågor och föreslog att fokus först bör vara på frågan om anhöriga vårdgivares livskvalitet som en aspekt i beslutsfattandet. Detta är dock en fråga som inte avgränsas till ATMP eller precisionsmedicin

En sjukdoms påverkan på anhörigas livskvalitet – och om en hälsoekonomisk utvärdering av en behandling ska beakta att anhörigas livskvalitet kan förbättras om patientens tillstånd förbättras – är förmodligen en av de mest diskuterade värdeaspekterna på senare år. Syftet med denna utredning har varit att analysera huruvida det är motiverat att en behandlings påverkan på anhörigas livskvalitet ska beaktas i beslutsfattandet och i så fall hur det kan göras.

Som en del av denna utredning har TLV gett en forskargrupp från Karolinska institutet i uppdrag att skriva en rapport om frågan (2).

Forskargruppen har utgått från följande frågor:

- Vilka externa effekter hos närstående<sup>10</sup> kan uppstå som en följd av olika hälso- och sjukvårdsinsatser?
- Vad finns det för argument för och emot att beakta externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel?
- Hur kan externa effekter hos närstående beaktas vid beslut om subvention av läkemedel?
- Vilka mätinstrument kan användas för att mäta externa effekter hos närstående för användning i hälsoekonomiska utvärderingar?
- Vilka konsekvenser kan uppstå av att ta hänsyn till externa effekter hos närstående vid beslut om subvention av läkemedel?

---

<sup>10</sup> Rapportförfattarna använder termen ”närstående” på samma sätt som TLV i denna rapport använder termen ”anhörig”

TLV återger inte alla delar här utan hänvisar till underlagsrapporten för fördjupning.

I detta kapitel redogörs för TLV:s syn på aspekter som vi ser som avgörande för om och hur anhörigas livskvalitet bör beaktas i våra hälsoekonomiska utvärderingar och beslut. I kapitlet går vi igenom de praktiska förutsättningarna – vilka effekter på anhöriga som kan beaktas och hur de kan beräknas. Vi resonerar även kring etiska aspekter samt huruvida det finns skäl att sänka det accepterade tröskelvärdet, det vill säga accepterad kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, om effekter på anhörigas livskvalitet beaktas.

#### 5.1.2 TLV har hittills inte beaktat hur en sjukdom och ny behandling påverkar livskvalitet för anhöriga till patienten

En individs sjukdom påverkar så gott som alltid anhöriga på ett eller annat sätt. Det kan påverka de anhöriga känslomässigt och praktiskt genom att familjelivet blir förändrat och att familjemedlemmar behöver ge informell vård och leda till psykisk ohälsa. Det kan även ha en ekonomisk påverkan genom att vård- och omsorgskostnader uppstår eller genom att familjens inkomster minskar. Om sjukdomen leder till död innebär det sorg för de anhöriga.

Ur ett hälsoekonomiskt perspektiv kan följderna av ett sjukdomstillstånd eller effekterna av en behandling påverka anhöriga, antingen i form av livskvalitet eller i form av kostnader. TLV har hittills inte baserat beslut på en ICER där livskvalitetseffekter på anhöriga har inkluderats. I de fall företag har inkluderat effekten på anhörigas livskvalitet i sina hälsoekonomiska beräkningar har TLV som regel redovisat resultatet av detta i en scenarioanalys, men det har inte utgjort grund för bedömningen av rimlig kostnad enligt läkemedelsförmånslagen.

Det finns flera utmaningar med att inkludera effekten på anhörigas livskvalitet i hälsoekonomiska utvärderingar, så som svårigheter med att mäta effekten (2). TLV har i flera fall där företagen har inkluderat effekter på anhörigas livskvalitet bedömt att det föreligger brister i de data och den evidens som de ansökande företagen har använt för att kvantifiera nyttovinsten på patients anhöriga<sup>11</sup>. Det finns därtill osäkerheter och utmaningar kring metodologin om hur anhörigas livskvalitet ska inkluderas i ett läkemedels effekt, exempelvis hur den anhörigas livskvalitet ska beaktas om patienten avlider (2). En annan aspekt är att sjukvårdens resurser är begränsade och att prioriteringar måste göras. Att betala för anhörigas livskvalitetsvinster kommer att leda till att mindre resurser finns tillgängliga för att skapa hälsovinster för patienter. Detta innebär att man genom att inkludera en livskvalitetsvinst för anhöriga kan riskera att premiera sjukdomar som drabbar personer som generellt torde ha fler anhöriga. Det kan anses stå i strid med människovärdesprincipen i den etiska plattformen som fastställer att alla människor har rätt till samma vård oavsett till exempel social ställning eller ålder (20). Nedan resonerar vi ytterligare kring dessa aspekter.

<sup>11</sup> Underlag till beslut för ärenden dnr 1963/2019, dnr 1877/2019, dnr 1076/2020, dnr 1961/2015; finns tillgängliga på tlv.se.

## 5.1 Praktiska förutsättningar för och viktiga principer att beakta om aspekten ska vägas in

### 5.1.1 Det finns olika förslag på metoder för att inkludera anhörigas livskvalitet i den hälsoekonomiska utvärderingen

Utifrån TLV:s erfarenhet är data över hur stor livskvalitetseffekten är på anhöriga av en behandling oftast mycket osäkra. Det finns därtill en metodologisk osäkerhet kring hur och när anhörigas livskvalitet bör inkluderas i beräkningen av ICER. En genomgång av hälsoekonomiska utvärderingar genomförda av NICE fram till januari 2019 bekräftar TLV:s bedömning (21). Genomgången visade att vårdgivares (carers'/ caregivers') livskvalitet endast har inkluderats i 16 av totalt 422 publicerade utvärderingar. Vidare visar studien att det inte finns något konsekvent sätt som olika företag inkluderar denna effekt på, varken vad gäller vid vilka sjukdomstillstånd eller val av metod.

Att det saknas ett systematiskt sätt att inkludera anhörigas livskvalitet riskerar att leda till ökad osäkerhet i de hälsoekonomiska beräkningarna. Detta riskerar i sin tur att leda till felaktiga prioriteringar och fördelning av resurser inom vården. Om anhörigas livskvalitet ska inkluderas i beräkningarna behöver det därför göras på ett sätt som minimerar risken för att en ytterligare en nivå av osäkerhet införs i beräkningar som ligger till grund för beslut om subvention.

I Heintz, et al. (2) redovisas metoder som återfinns i den hälsoekonomiska litteraturen för att inkludera anhörigas livskvalitet. Nedan presenteras dessa kort.

#### *Den additiva modellen*

I en additiv modell inkluderas effekten genom att anhörigas QALY-vinst beräknas separat och sedan adderas till patientens QALY-vinst. Metoden innebär att man inte gör något antagande om hur stor anhörigas QALY-vinst är i förhållande till patientens, utan det bestäms direkt genom mätning. Optimalt bör samma metod ha använts för att mäta patientens och anhörigas livskvalitet.

#### *Multiplikatormodellen*

I denna metod inkluderas effekten genom en multiplikatoreffekt: patientens QALY-vinst multipliceras upp med en viss faktor för att fånga effekten på anhöriga. Metoden förutsätter att man gör ett antagande om hur stor QALY-vinsten för anhöriga är relativt patientens.

Det är två multiplikatorer som inkluderas för att även justera alternativkostnaden av att inkludera externa effekterna hos anhöriga. Storleken på de två multiplikatoreffekterna behöver skattas för de två behandlingarna.

#### *Multikriterianalys*

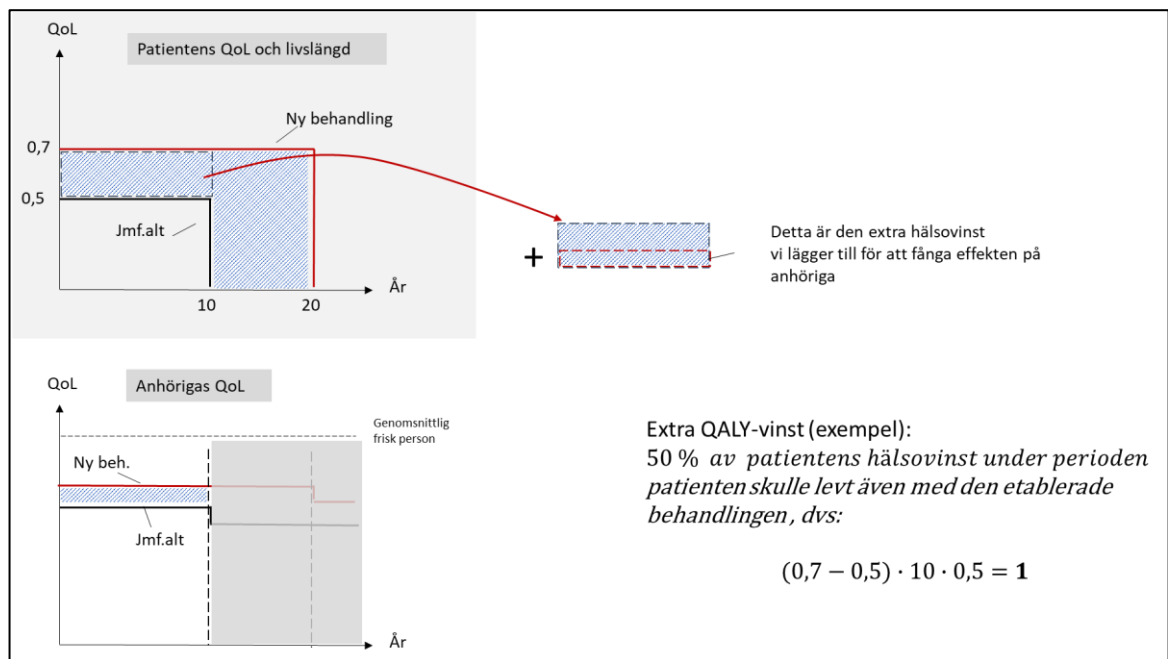
I en multikriterieanalys fångas inte anhörigas livskvalitet i beräknad ICER utan läggs i stället till som ett eget beslutskriterium, som TLV till exempel i dag gör med svårighetsgrad. Om det är en stor anhörigeffekt skulle en högre ICER accepteras.

Denna metod innebär att patientens QALY-vinst ökas indirekt med en multiplikator, och liknar på så sätt multiplikatormodellen – men är mindre precis. För denna metod behövs ingen kvantitativ uppskattning av hur stor effekten på anhöriga är. Att det inte finns ett mått på hur stor effekten på anhöriga antas ha varit för olika behandlingar gör det dock svårt att i efterhand jämföra hur denna effekt har påverkat besluten.

TLV:s bedömning är att ingen av ovan metoder kan anses vara helt optimal, och att det främsta skälet till detta är bristen på säkra data över hur stor effekt en behandling har på anhöriga.

#### *Applicera en schablon*

TLV ser att en alternativ metod kan vara att applicera en schablon – åtminstone under de kommande åren till dess att bättre metoder och data finns tillgängliga. I Figur 9 illustreras hur en sådan schablon kan appliceras utifrån den QALY-vinst som behandlingen genererar för patienten.



Figur 9: Illustration över hur en schablon kan appliceras för att en behandlings effekt på anhöriga ska inkluderas i beräkning av ICER

För att TLV ska acceptera att schablonen tillämpas för en behandling måste det ansökande företaget på ett övertygande sätt med data och evidens kunna visa att påverkan på den anhöriga är hög för det aktuella tillståndet (till exempel påverkan på vardag, livssituation och hälsa) samt att behandlingen kan leda till en förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för den anhöriga.

En nackdel med att tillämpa en schablon på detta sätt, är att ett element som inte är baserat på faktiska mätningar förs in i ICER-beräkningen. Det blir därför svårare att tolka och jämföra vad ICER-beräkningen står för, för olika behandlingar, där det ibland och ibland inte inkluderas en multiplikator av QALY-vinsten. Det behöver också avgöras ut hur stor denna schablon ska vara.

### 5.1.2 Det är inte alla effekter på anhöriga som bör räknas med

En svår fråga är om de anhörigas livskvalitet ska beaktas under den period av ökad överlevnad som en behandling kan leda till. TLV anser inte det eftersom man då kan få effekten att total QALY-vinst i beräkningen blir mindre om anhörigeffekter inkluderas än om de inte gör det. Detta eftersom vårdbördan försvinner när patienten avlider. Se Heintz et al. (2) för utförligare förklaring om detta. Det är dock svårt att tänka sig att en behandling ska bedömas som mindre angelägen på grund av att den förlänger liv.

En ytterligare fråga är om anhörigas sorg efter en närståendes död ska inkluderas. TLV anser inte det. Anhöriga kan naturligtvis påverkas mycket av en närståendes död, men att inkludera denna effekt leder till ställningstaganden som är näst intill omöjliga att hantera: Under hur många år ska sorgen antas pågå? Hur många sörjandes livskvalitet ska tas med? Dessutom innebär en livsförlängande behandling inte att sorgen aldrig uppstår.

Det finns även ett antal effekter som brukar tas upp på kostnadssidan för anhöriga med en mycket tung vårdbörd, främst minskad möjlighet till förvärvsarbete. TLV anser inte att förlorat produktionsvärde för den anhöriga bör beaktas i beslutet, av samma anledning som det inte beaktas om det gäller patientens produktionsbortfall (1). Värdet av förlorad fritid kan ibland inkluderas i beräkningen, men TLV anser att det skulle bli en dubbelräkning om det inkluderas samtidigt som livskvalitetseffekten inkluderades i vunna QALYs. Om de anhöriga får skattefinansierat ekonomiskt stöd som ersättning för vård av anhörig bör detta inkluderas i beräkningen.

Vem som anses vara anhörig och för hur många anhöriga livskvalitetseffekter ska tas med i beräkningar är frågor som både uppkommer i litteraturen och i praktiken (2) (21). TLV anser inte att de är rimligt att beakta att olika patientgrupper kan ha olika många anhöriga. En möjlig lösning är att endast anta effekter för en anhörig. I sådant fall behöver heller ingen närmare bedömning göras kring vem som kan anses vara anhörig till en patient. En sådan bedömning kan även undvikas i det fall metoden med att applicera en schablonvikt på patientens QALY-vinst, vilken presenterades ovan, används.

### 5.1.3 Det accepterade tröskelvärdet bör inte justeras om effekter på anhörigas livskvalitet endast beaktas i särskilda fall

Att inkludera effekter på anhörigas livskvalitet kommer i de flesta fall leda till att genomsnittligt beräknad ICER blir lägre än om denna effekt inte räknas med. Detta leder till att ett högre pris för ett läkemedel kan komma att accepteras. Att ändra sättet hur vi räknar innebär dock inte att det finns mer pengar tillgängliga för sjukvård och läkemedel. Sett utifrån detta perspektiv skulle gränserna för den accepterade kostnaden per vunnen QALY behöva sänkas.

Om effekten på anhöriga beaktas i en stor andel av TLV:s beslut skulle således en sänkning av accepterade tröskelvärden kunna bli nödvändig. I dagsläget anser dock TLV att om effekter på anhöriga endast beaktas restriktivt – i särskilda fall – där det finns tydlig evidens för att en behandling leder till en hälsorelaterad

livskvalitetsvinst för den anhöriga, bör detta inte föranleda en förändring i accepterade tröskelvärden.

#### 5.1.4 Att beakta anhörigas livskvalitet kan leda till fördelningseffekter som kan anses gå emot etiska principer

Den etiska plattformen styr prioritering inom hälso- och sjukvård och består av tre vägledande principer: människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen. Människovärdesprincipen innebär att alla människor har lika rätt till vård oavsett sociala faktorer så som ålder eller social ställning. Enligt behovs- och solidaritetsprincipen ska de som har de största medicinska behoven ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper och med kostnadseffektivitet menas att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Rådet för nya terapier, NT-rådet, som ger regionerna rekommendationer kring användning av nya läkemedel, har gjort ställningstagandet att man inte tar hänsyn till effekter på anhörigas livskvalitet (22). Detta då man anser att det går emot människovärdesprincipen. Författarna av en rapport från Prioriteringscentrum (20) som har sett på etiska aspekter av prioriteringar, screening och introduktion av läkemedel för Alzheimers sjukdom, landar i en liknande slutsats som NT-rådet. I rapporten diskuteras huruvida påverkan på anhöriga ska vägas in vid prioritering eller inte. En slutsats i rapporten är att det utifrån ett etiskt perspektiv finns både argument för och emot att väga in effekten på anhörigas livskvalitet vid prioriteringar, men att det enligt den svenska etiska plattformen som helhet inte är möjligt att väga in denna aspekt. Detta då det kan vara ”...*potentiellt diskriminerade mot personer med få eller inga anhöriga som då riskerar att få sämre vård*”. Samtidigt påpekar rapportförfattarna att det är en svår fråga som kan behövas analyseras vidare.

Att väga in även effekter på anhöriga i hälsoekonomiska utvärderingar som ligger till grund för beslut leder alltså till att vårdens resurser i större utsträckning kommer att användas för sådana sjukdomar och behandlingar som i högre grad påverkar anhöriga. Ett sätt att beskriva denna etiska problematik är att om vi har två lika svåra sjukdomar med drastisk sänkning av patientens livskvalitet och där nya behandlingar för tillstånden har samma effekt på patienten, så kommer den patient som har sjukdomen där anhöriga också påverkas att ha lättare att få tillgång till behandling.

Den etiska plattformen tillåter inte att social ställning påverkar prioriteringar. Men eftersom TLV inte fattar beslut om enskilda patienter utan på gruppnivå, bör det inte ses som att patientens sociala ställning påverkar beslutet om TLV beaktar anhörigas livskvalitet. Likväl kvarstår faktumet att om effekter på anhöriga vägs in så kommer sjukdomar som i högre grad påverkar även anhöriga prioriteras framför sådan som inte påverkar anhöriga. Att det finns en alternativkostnad är dock en effekt av alla prioriteringsbeslut och är inte unikt för denna situation.

## 5.2 Det kan vara motiverat att beakta anhörigas livskvalitet i vissa situationer

Frågan kring huruvida anhörigas livskvalitet bör beaktas i TLV:s beslut och hur denna effekt i så fall kan inkluderas i de hälsoekonomiska utvärderingarna är komplex. Det finns många aspekter att beakta, både utifrån ett hälsoekonomiskt och ett etiskt perspektiv.

Anhöriga påverkas av en närståendes sjukdom och denna effekt kan i vissa fall vara mycket stor. En behandling som har god effekt på patientens hälsa kan därmed, i vissa fall, även ha en effekt på anhörigas psykiska och fysiska hälsa. Därtill är den positiva effekt som kan uppnås på anhörigas hälsorelaterade livskvalitet genom att patienten får tillgång till en behandling med god effekt, troligtvis svår att uppnå genom insatser som riktar sig direkt mot den anhöriga.

TLV anser därför att det finns skäl för att beakta livskvalitetseffekter för anhöriga i de situationer där patientens tillstånd leder till en påtaglig påverkan för den anhörigas vardag och situation och när det finns evidens som på ett tillförlitligt sätt visar hur en behandling kan leda till förbättrad hälsorelaterad livskvalitet för den anhöriga. Vi anser att detta i särskild hög utsträckning gäller långvarig kronisk sjukdom i de fall då patientens tillstånd kan leda till en informell vårdbörd för den anhöriga som i stor utsträckning påverkar vardag, familjeliv, möjlighet till förvärvsarbete och psykisk hälsa. Detta bör därför kunna beaktas i prioriteringsbeslut.

Att det ofta saknas bra data och ett systematiskt sätt att inkludera anhörigas livskvalitet riskerar dock att leda till osäkra beräkningar av ICER. Detta riskerar i sin tur att leda till ökad osäkerhet i beslut om subvention av läkemedel och eventuella felaktiga prioriteringar och fördelning av resurser inom vården. I det fall anhörigas livskvalitet ska inkluderas i de beräkningar som ligger till grund för TLV:s beslut behöver det göras på ett sådant sätt som minimerar risken för att en ytterligare nivå av osäkerhet i beslutet införs.



## 6 Avslutande reflektioner och förslag på nästa steg

---

Regeringen har gett TLV i uppdrag att utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar för produkter som ingår i begreppet precisionsmedicin och för betalningsmodeller för avancerade terapier (ATMP).

Många av utmaningarna i att utföra hälsoekonomiska utvärderingar är inte knutna till produktens medicinska eller teknologiska egenskaper. De flesta utmaningarna är i stället av generell karaktär och rör många typer av läkemedel. Ett exempel är hur osäkerheter kan kvantifieras och hur de på ett tydligt sätt kan redovisas i TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar, för att ge beslutsfattaren bästa möjliga underlag. Andra utmaningar rör främst specifika patientgrupper eller terapiområden, exempelvis sjukdomar som har stor påverkan på anhörigas livskvalitet eller läkemedel som används av ett litet antal patienter som har ett sällsynt tillstånd. Ett tredje exempel är hur vi kan utveckla våra metoder och ställningstaganden så att samhällets resurser används på bästa sätt – är det exempelvis rimligt att ställa högre krav på läkemedel som har funnits på marknaden ett tag och som säljer för stora volymer? Det finns dock utmaningar vid utvärdering och betalning som är mer accentuerade för ATMP än för andra läkemedel. Vi menar att det i vissa fall kan motivera särskilda lösningar. I denna rapport redogör vi för ett antal analyser och slutsatser som rör alla typer av läkemedel, men även för ett antal som är specifika för ATMP.

TLV ser ett behov av fortsatt löpande utveckling av metoder för hälsoekonomiska utvärderingar och arbetssätt – för att kunna möta de utmaningar och behov som vi som myndighet och samhälle står inför i dag. Patienter ska få tillgång till läkemedel som är effektiva och värdeskapande. Men vi vill även hitta sätt så att det offentliga inte betalar mer än vad som behövs, exempelvis för läkemedel som har funnits några år på marknaden.

I dag har TLV begränsade resurser att utföra sådan metodutveckling parallellt med ordinarie ärendehantering och vi föreslår därför förstärkta resurser för att lyckas göra detta – både till löpande verksamhetsutveckling och i form av tidsbegränsade regeringsuppdrag.

Nedan följer vår bedömning av vad som, utifrån de områden vi har utrett inom detta uppdrag, kräver fortsatt arbete samt hur ett sådant arbete kan genomföras.

### 6.1.1 TLV anser att ett antal frågeställningar bäst vidareutvecklas inom ramen för myndighetens kärnverksamhet

Några av de slutsatser och bedömningar som TLV har kommit fram till i detta arbete anser TLV är lämpliga att utveckla vidare och implementera inom ramen för

den ordinarie ärendehandläggningen eftersom dessa direkt berör TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar av läkemedel. Dessa är:

- Att fortsätta se över hur TLV kvantifierar och redovisar osäkerheter i de hälsoekonomiska utvärderingarna.
- Att utveckla metoder för att beskriva och värdera en utebliven hälsovinst till följd av att avvakta med behandling, samt hur denna faktor kan spela roll i beslutsfattandet.
- Att fortsätta se över möjliga metoder för att beräkna effekter på anhörigas livskvalitet och kriterier för när denna effekt bör beaktas i beslutsfattandet
- Att tillämpa metoden för att beräkna ICER för ATMP genom att återspegla att det finns olika sannolikheter för hur länge effekten kvarstår.

TLV har ambitionen att fortsätta det påbörjade arbetet med att utveckla ett simuleringsverktyg som kan användas för att öka förståelsen kring hur olika betalningsmodeller påverkar bland annat kostnadseffektivitet och betalarens risk när det gäller ATMP.

#### 6.1.2 TLV föreslår att myndigheten får ett utvidgat klinikläkemedelsuppdrag

TLV menar att myndigheten har den kompetens som krävs för att stärka förutsättningarna för att möjliggöra användandet av utfallsbaserade betalningsmodeller, vilka i förlängningen medför att de aktuella läkemedlen kan göras tillgängliga för patienterna. Detta kan ske genom att myndigheten i konkreta ärenden stöttar regioner och företag med att utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller.

TLV:s bedömning är att det är tveksamt om framtagandet av betalningsmodeller och andra avtalsvillkor ingår i TLV:s nuvarande uppdrag vad gäller att utföra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel. TLV bedömer därför att av transparens skull och utifrån olika rättssäkerhetsaspekter, såsom vad som följer av legalitetsprincipen och likabehandlingsprincipen, behöver denna uppgift framgå av TLV:s instruktion, dvs. förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. TLV föreslår därför en ändring i förordningen så att det tydliggörs att TLV för klinikläkemedel får utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller som kan ligga till grund för ett avtal mellan regioner och företag och även ta fram utkast till sådana avtal. Det behövs därmed även en följdändring i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641) så att sekretessen även gäller för dessa nya uppgifter.

#### 6.1.3 TLV anser att några områden bäst utreds vidare inom förnyade regeringsuppdrag

TLV har i arbetet identifierat ett antal områden som vi anser att det är bäst lämpat att ta vidare inom ramen för förnyande regeringsuppdrag. Detta då de kräver mer omfattande utredningar i samverkan med andra aktörer och i vissa fall även en djupare rättslig analys.

*Att utreda och skapa kunskap om varaktighet i effekt för ATMP för att minska osäkerheterna i de hälsoekonomiska utvärderingarna*

En ökad kunskap kring varaktighet i effekt för ATMP kan minska osäkerheterna i de utvärderingar som TLV utför. TLV föreslår ett nytt uppdrag med syftet att, utifrån den kliniska evidens som finns kring ATMP och de tekniker som de bygger på, få fram bättre underlag till de hälsoekonomiska utvärderingarna kring antaganden hur länge effekten kvarstår. Ett sådant uppdrag bör utföras i samverkan med forskare och kliniker inom området.

*Att utreda hur en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan se ut*

Utfallsbaserade betalningsmodeller kan vara en del i lösningen att möjliggöra tillgång till nya innovativa behandlingar i de fall där det råder hög osäkerhet kring förväntad nytta. Utvecklingen av betalningsmodeller behöver göras i samverkan med regionerna och med hänsyn till nuvarande praktiska förutsättningar. I den tidigare rapporten pekade TLV ut några centrala områden som behöver stärkas för att användandet av betalningsmodeller i en svensk kontext ska vara möjlig. Ett av dessa är hur en nationell samverkan kan byggas upp så att förhandling, tecknande av avtal och uppföljning av betalningsmodeller kan genomföras på ett ändamålsenligt och resurseffektivt sätt. Detta är en fråga som TLV inte har utrett i detta uppdrag. Vi föreslår att TLV ges ett förnyat regeringsuppdrag med fokus på möjliga nationella strukturer som kan ge stärkta förutsättningarna för framtagning och användning av utfallsbaserade betalningsmodeller för klinkläkemedel, som till exempel ATMP.

*Att utreda hur volym i högre utsträckning kan påverka prissättning av läkemedel*

TLV anser att det finns skäl att initiera en utredning och diskussion om – och i så fall hur – omfattningen av ett läkemedels användning bör påverka vilka krav som ställs på kostnadseffektivitet, det vill säga hur hög kostnad per hälsovinst som accepteras. Resonemanget bör föras utifrån två huvudsakliga perspektiv. Det första är om en högre kostnad per nytta bör accepteras för produkter som riktar sig till små patientpopulationer eller sällsynta tillstånd. Det andra är om det bör ställas högre krav på kostnadseffektivitet för produkter med stor försäljning, i form av antingen lägre accepterad ICER när läkemedlet är nytt, eller högre krav på evidens från svensk klinisk praxis när läkemedlet har använts ett antal år. TLV har i detta skede inte påbörjat någon ny analys, varken av konsekvenserna av en förändrad syn på koppling mellan volym och prissättning eller av tänkbara metoder för hur detta skulle kunna genomföras.

TLV föreslår att en sådan utredning bäst görs inom ramen för ett förnyat regeringsuppdrag till myndigheten. Utredningen behöver bland annat inkludera en analys av om författningsändringar krävs och vilka konsekvenserna som skulle kunna uppkomma.

*Att utreda förutsättningar för robusta processer för utvärdering, prissättning och uppföljning av kombinationsläkemedel inom cancerområdet*

I redovisningen av det tidigare uppdraget om ATMP och precisionsmedicin lyfte TLV ett behov av fortsatt utredning kring hur utvärdering, prissättning och

uppföljning av sådana läkemedel bäst kan utföras. TLV har inte haft utrymme att utreda denna fråga inom nuvarande uppdrag. Ett sådant uppdrag behöver utföras i samverkan med regionerna och läkemedelsindustrin.

6.1.4 TLV ser fram emot ett fortsatt arbete för att skapa värde för patienter. Patienter ska få tillgång till effektiva läkemedel – oavsett vilken sjukdom man har eller var i landet man bor. Som myndighet har TLV en central roll i detta arbete, men för ett bra resultat är samverkan med andra aktörer inom området, såsom regioner, patientföreträdare och läkemedelsindustri, avgörande. TLV ser fram emot att arbeta vidare med att hitta former för samverkan som både möjliggör en jämlik tillgång till läkemedel över hela landet och en effektiv användning av våra gemensamma resurser.

## Referenser

---

1. **TLV.** *Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP.* Stockholm : Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2021.
2. **Heintz Emelie, Degerlund Maldi Kinza, Sharma Arpana, Simarmata Bobby, Davidsson Thomas.** *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.* Institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik (LIME), Karolinska Institutet : Health Economics and Policy, 2022:1.
3. **Gruneau, Lina, Svensson, Mikael och Henriksson, Martin.** *Precision i hälsoekonomiska utvärderingsresultat och osäkerhet i prioriteringsbeslut.* Linköping : CMT - Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, 2022:1.
4. **Henriksson, Martin och Gruneau, Lina.** *Hälsoekonomiska aspekter av precisionsmedicin och ATMP.* Linköping : CMT - Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, 2021:1.
5. **European Medicines Agency.** Conditional marketing authorisation. [Online] [Citat: den 27 April 2022.] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
6. **TLV.** *Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen.* Stockholm : Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2021.
7. **NT-rådet.** [Online] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/forhandlinggochupphandling.5.4771ab7716298ed82ba97d4d.html>.
8. **SOU 2018:89 s.423.** *Tydligare ansvar och regler för läkemedel.* u.o. : Statens offentliga utredningar, 2018.
9. **SKR.** Motionssvar: Motion 10 Innovativa läkemedel kräver omgående innovativa finansierings- och betalningsmodeller. 2019.
10. **SOU 2017:87.** *Finansiering, subvention och prissättning av läkemedel - en balansakt.* u.o. : Statens offentliga utredningar, 2017.
11. **TLV.** Cerezyme och Vpriv kvarstår i högkostnadsskyddet till sänkt pris. [Online] 2016. <https://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/avslutade-omprovningar-av-lakemedel/arkiv/2016-12-19-cerezyme-och-vpriv-kvarstar-i-hogkostnadsskyddet-till-sankt-pris.html>.
12. **SOU 2014:87.** *Läkemedel för djur, maskinell dos och sällsynta tillstånd – hantering och prissättning.* u.o. : Statens offentliga utredningar, 2014.
13. **Jayasundara K, Hollis A, Krahn M, Mamdani M, Hoch JS, Grootendorst P.** Estimating the clinical cost of drug development for orphan drugs. *Orphanet journal of rare diseases.* 2019, Vol. 14:12.
14. **Whittal, Amanda, Merzaglia, Michela och Nicod, Elena.** The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Rare Diseases and Implications for Health Technology Assessment. 2021, Vol. 19 January.
15. **TLV.** *Internationell prisjämförelse 2021.* Stockholm : u.n., 2021.

16. **Claesson Jonas, Winsa Brita, Lärfars Gers, Karlsson Agneta.** Lif ger missvisande bild av tillgången till läkemedel. *Dagens Medicin*. den 6 Juli 2021.
17. **van den Berg, Vincent van der Wel, Saco J de Visser , Bas C Stunnenberg , Lonneke Timmers , Martijn H van der Ree, Pieter G Postema, Carla E M Hollak.** Cost-Based Price Calculation of Mexiletine for Nondystrophic Myotonia. *Value health*. den 24(7) Jul 2021.
18. **TLV.** *Internationell prisjämförelse 2020*. Stockholm : u.n., 2020.
19. **TLV.** TLV utvecklar systemet för långsiktigt hållbar finansiering av läkemedel. [Online] 2021. [Citat: den 27 April 2022.] <https://www.tlv.se/om-oss/om-tlv/regeringsuppdrag/tlv-utvecklar-systemet-for-en-langsiktigt-hallbar-finansiering-av-lakemedel.html>.
20. **Gustavsson Erik, Juth Niklas, Raaschou, Bonnard Alexandre, Davidsson Thomas, Lärfars Gerd, Sandman Lars.** Sjukdomsmodifierande läkemedel mot Alzheimers sjukdom - etiska aspekter av prioriteringar. *Prioriteringscentrum*. 2020:1.
21. **Pennington, Becky M.** Inclusion of Carer Health-Related Quality of Life in National Institute for Health and Care Excellence Appraisals. 2020, Vol. 23(10), ss. 1349–1357.
22. **NT-rådet.** [Online] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/angaendenarstaeandeslivskvalitet.4.46ffb4bf1643b6f9fboba62.html>.

# Bilagor

## Bilaga A: Beräkning av sannolikhetsviktad ICER

Formeln för den sannolikhetsviktade ICER:n är:

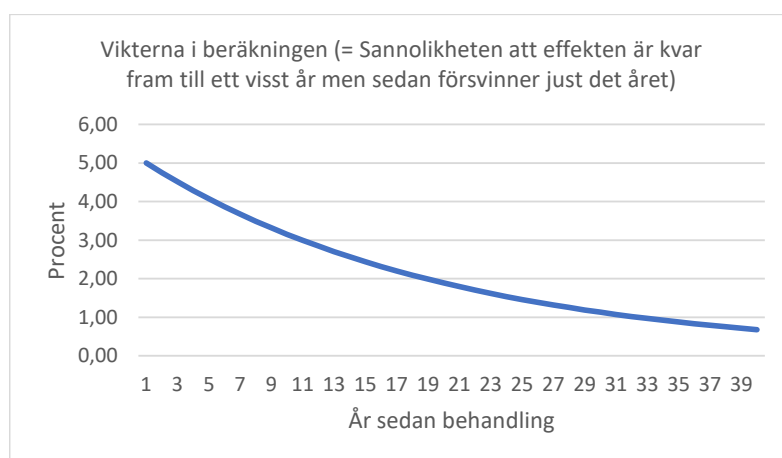
$$\text{Sannolikhetsviktad ICER} = \frac{\sum_{t=1}^T p_t \Delta \text{Kostnad}_t}{\sum_{t=1}^T p_t \Delta \text{QALY}_t}$$

Där  $\Delta \text{Kostnad}_t$ , är skillnaden i totala kostnader mellan det nya ATMP och jämförelsealternativet från tidpunkten när behandlingen ges till år  $t$ ;  $\Delta \text{QALY}_t$  är motsvarande för skillnaden i QALY:s och  $p_t$  är sannolikheten att effekten försvinner just år  $t$ . Den sannolikhetsviktade ICER:n är alltså *inte en* viktning av de olika ICER:s som visas i Figur 10. Det vill säga man väger inte ihop observationerna längs kurvan. I stället så är det en sannolikhetsviktning av kostnaderna först och sedan en sannolikhetsviktning av QALY-vinsterna, vartefter kvoten beräknas.

Vikterna,  $p_t$ , utgörs av sannolikheten att effekten är kvar fram till ett visst år men sedan försvinner just det året. Denna sannolikhet beror på två faktorer:

1. Den årliga sannolikheten att effekten försvinner, givet att den inte försvunnit redan tidigare och
2. Sannolikheten att effekten inte försvunnit redan tidigare.

I Figur 10 visas ett exempel på vikter för de olika åren,  $p_t$ , med antagandet att faktor 1) ovan är 5 procent över hela tidsperioden. Vi ser att vikterna sjunker efterhand. Det är en konsekvens av faktor 2) - att sannolikheten att effekten försvunnit redan tidigare ökar efterhand.



Figur 10

Den sannolikhetsviktade ICER vi beskriver här påminner mycket om så kallad probabilistisk känslighetsanalys som diskuterades i avsnitt 2.2.2.

## Bilaga B: Ett enkelt exempel för att visa logiken i att beakta utebliven hälsovinst av att avvakta med behandling

Fördelen med att vänta med introduktion av ett läkemedel med osäker evidens är att risken för ej kostnadseffektiv användning minskar. Nackdelen är patienterna går miste om en potentiell hälsovinst. Med ett exempel försöker vi här formalisera denna idé för att påvisa att större osäkerhet bör accepteras i de fall det leder till stor utebliven hälsovinst av att avvakta med behandling bör.

Vi tänker oss två olika medicinska tillstånd, där det har utvecklats nya läkemedel mot båda. Vid tidpunkten för den hälsoekonomiska utvärderingen finns det dock osäkerhet kring hur bra läkemedlen är. Vid ett bra utfall vinner patienterna 10 QALYs och vid ett dåligt utfall uppnås ingen hälsovinst, se Tabell 6. Detta gäller båda behandlingarna. Vi antar också att kostnaden av att börja använda läkemedlen är den samma, 5 miljoner kronor.

Den enda skillnaden mellan tillstånden är om behandlingen inte börjar användas direkt utan man avvaktar ett antal år för att mer evidens ska bli tillgänglig. Vid tillståndet där läkemedel C används, om det skulle visa sig att läkemedlet har en god effekt kommer patienterna på grund av progression av sjukdomen att vinna färre QALYs än om de hade fått behandling direkt. Den uteblivna hälsovinsten uppgår till 2 QALYs (10 minus 8). Vid tillståndet där läkemedel D används är den uteblivna hälsovinsten dock ännu större, 5 QALYs (10 minus 5).

Tabell 6

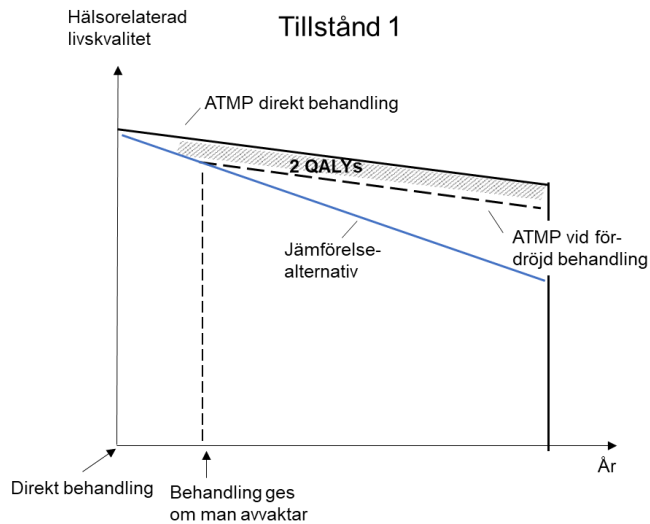
	QALY-vinst			
	Tillståndet C där läkemedel C används		Tillståndet D där läkemedel D används	
	Bra utfall	Dåligt utfall	Bra utfall	Dåligt utfall
Behandla direkt	10	0	10	0
Vänta 5 år	8	0	5	0

\* Nettokostnad för båda läkemedlen är 5 miljoner kronor.

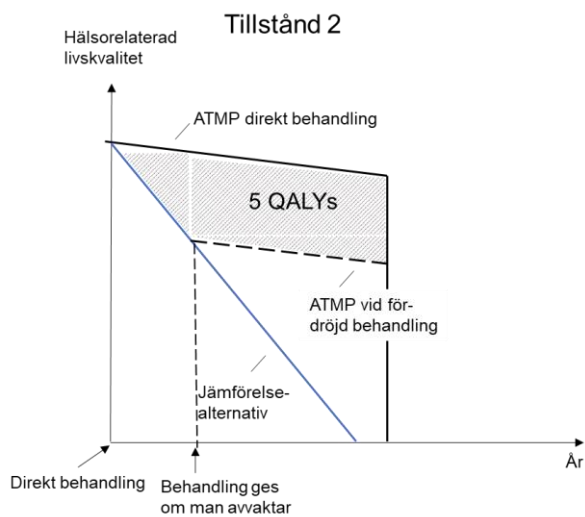
I Figur 11 och Figur 12 visas grafiskt den uteblivna hälsovinsten av att vänta. För tillstånd C så sker bara en långsam progression, medan för tillstånd D sker en snabb progression. Eftersom ATMP-behandlingarna för tillstånden inte kan återställa normal hälsa, utan bara fördröja progressionen, blir den uteblivna hälsoförlusten av att avvakta med behandling större i exempel D än i exempel C. Storleken på de grå



ytorna i figurerna anger hur stor den uteblivna hälsovinsten av att vänta med behandling är, mätt i QALYs. I detta exempel är beräknad ICER den samma för både tillstånd C och D. Skillnaden i utebliven QALY-vinst av att vänta med behandling är alltså inget som syns i den ICER som beräknas vid tidpunkten för ansökan.



Figur 11: Illustration av hälsoutveckling med ATMP och etablerad behandling för tillstånd 1.



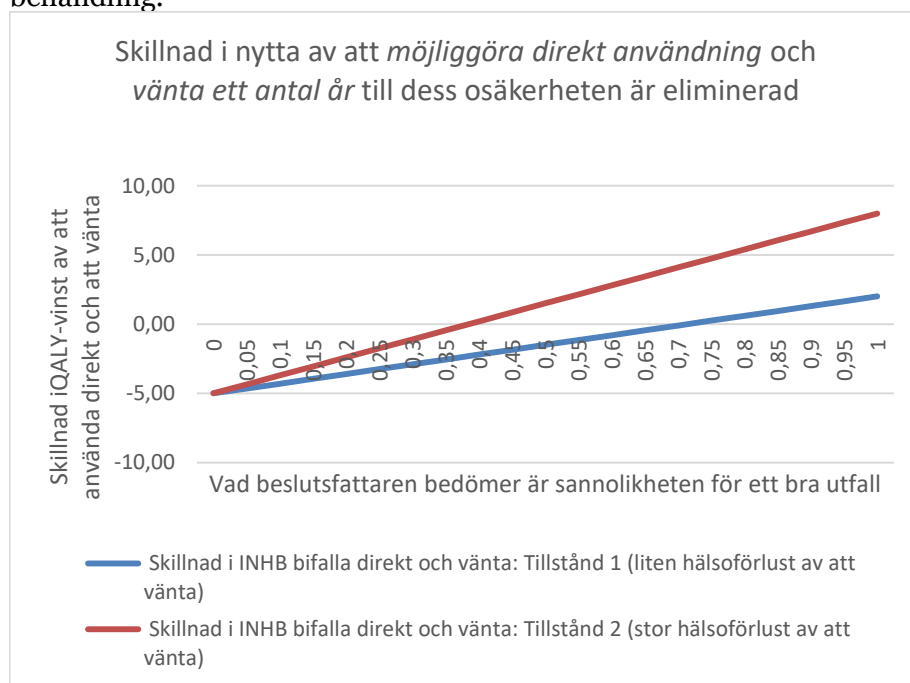
Figur 12: Illustration av hälsoutveckling med ATMP och etablerad behandling för tillstånd 2.

*Värdet av att vänta med behandling kan kvantifieras genom att använda incremental net health benefits*

Beslutsfattaren som ska ta beslut om läkemedel A och B har två val: att möjliggöra användning direkt eller vänta ett antal år till dess bättre evidens finns. Sannolikheten för ett bra utfall är avgörande för vilket som är optimalt. I Figur 13 visas hur (netto)värdet av de olika besluten varierar med sannolikheten för ett bra utfall. Värdet av de olika besluten kan kvantifieras genom INHB (incremental net health benefit) där kostnaden konverteras till QALYs genom att sätta ett visst monetärt värde på 1 QALY, till exempel 1 miljon kronor.<sup>12</sup> I det enkla exemplet vi använder här för att illustrera antar vi att osäkerheten kan helt elimineras om man avvaktar med behandling ett antal år. I fotnoten visas hur värdet av de två strategierna beräknas. (Analysen med INHB är inget vi menar ska användas av TLV i ärenden, utan används bara här för denna analys skulle).

Figur 13 visar skillnaden i värde (mätt i termer av QALY:s) mellan att använda direkt och att vänta med behandling. Ju högre sannolikheten är för ett bra utfall, desto större värde av att möjliggöra direkt behandling – en inte överraskande slutsats. Vid låg sannolikhet för bra utfall så är skillnaden i värde dock negativ och beslutsfattaren bör vänta. Där kurvorna skär x-axeln är skillnaden i värde noll, och det går på ett ut att vänta eller behandla direkt.

Kurvan som gäller tillstånd D, där det är en stor hälsoförlust av att vänta, skär x-axeln vid ett lägre sannolikhetsvärde. Implikationen är att beslutsfattaren bör acceptera större osäkerhet ju större den uteblivna hälsovinsten är av att vänta med behandling.



Figur 13

<sup>12</sup>  $INHB = QALY\text{vinst} - \frac{\text{Nettokostnad}}{\text{Monetärt värde av 1 QALY}}$ .

I exemplet har 1 miljon kronor använts som monetärt värde av 1 QALY.