

Betalningsmodeller för avancerade läkemedelsbehandlingar

– Uppdrag att fortsätta utveckla metoder för betalningsmodeller och hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin, avancerade terapier och kombinationsbehandlingar

– 2023

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, september 2023
Kontaktperson: Hanna Iderberg
Diarienummer: 2040/2023

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, är en statlig myndighet som ska verka för en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning och tandvård, god tillgänglighet till läkemedel i samhället och en väl fungerande apoteksmarknad. TLV beslutar om pris och subvention av läkemedel och förbrukningsartiklar inom läkemedelsförmånerna, regler för apoteksmarknaden och apotekens handelsmarginal samt högkostnadsskydd och referenspriser för tandvård. Vi tar också fram hälsoekonomiska bedömningar av slutenvårdsläkemedel och medicinteknik. Att utöva tillsyn enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ingår också i myndighetens uppdrag.

Med utvecklingen av nya behandlingsmetoder i hälso- och sjukvården i form av precisionsmedicin, ATMP och kombinationsbehandlingar skapas möjligheter men också utmaningar för de aktörer som ansvarar för att samhällets resurser för läkemedel används på ett kostnadseffektivt sätt. Det är viktigt att säkerställa att kostnaden för nya behandlingar är rimlig i förhållande till det värde de ger patienter och samhälle och att införandet inte tränger undan annan angelägen vård.

ATMP är engångsbehandlingar som ofta är högt prissatta samtidigt som det finns stora osäkerheter kring om en god effekt av behandlingen kvarstår på längre sikt. Inom cancerområdet blir det allt vanligare att två högt prissatta läkemedel behöver användas i kombination med varandra vid behandling, vilket kan innebära mycket höga kostnader. Ibland högre än vad TLV normalt bedömer som rimligt. Detta är situationer som ställer nya krav vid prissättning och betalning av läkemedel, vilka medför att arbetssätt för de hälsoekonomiska utvärderingarna behöver utvecklas. Det handlar både om att utveckla de hälsoekonomiska metoderna och öka kunskapen kring effekten av de nya behandlingarna men också att stärka förutsättningar för förhandlingar mellan aktörer för att minska betalarens risker.

Vi arbetar löpande med att utveckla våra arbetssätt och metoder, både genom utveckling av praxis i våra ärenden och genom utvecklingsprojekt och regeringsuppdrag. I två tidigare regeringsuppdrag om ATMP och precisionsmedicin har TLV dragit ett antal slutsatser kopplat till de huvudsakliga utmaningarna när dessa behandlingar ska tillgängliggöras och lämnat förslag på hur vi kan arbeta vidare. I det här arbetet har TLV fortsatt och fördjupat oss inom några av dessa frågor.

Stockholm, september, 2023

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	5
Termer och begrepp	11
1 Bakgrund och tillvägagångssätt	13
1.1 Regeringsuppdrag till TLV baserat på slutsatser från tidigare arbete.....	13
1.2 TLV i dagens system för värdering och betalning av läkemedel	15
1.3 Arbetet har genomförts inom fyra separata delprojekt	18
1.4 TLV har i arbetet samverkat med flera externa aktörer	19
2 Om varaktighet i effekt för ATMP	21
2.1 Osäkerheter kring varaktighet i effekt för ATMP	21
2.2 Syfte och målsättning med delprojektet	22
2.3 Metod för sammanställning av kunskapsläget om varaktighet i effekt för ATMP ...	23
2.4 Sammanställningen visar att kunskapsläget är begränsat.....	24
2.5 Flera faktorer kan tänkas påverka varaktigheten i effekten för ATMP.....	28
2.6 Avslutande reflektioner och nästa steg.....	34
3 Om nationell samverkan kring betalningsmodeller	36
3.1 Förhandling om avtal är en del av regionernas nationella samverkan	36
3.2 Syfte och målsättning med delprojektet	40
3.3 TLV kan bidra till stärkta förutsättningar för förhandlingar om betalningsmodeller .	41
3.4 Uppföljning av utfall i en betalningsmodell kan utformas på olika sätt.....	48
3.5 Fortsatt utveckling av samverkan på nationell nivå kring betalningsmodeller.....	55
3.6 Avslutande reflektioner och nästa steg.....	57
4 Utveckling av verktyg för simulering av betalningsmodeller	59
4.1 Simuleringsverktyg kan påvisa effekten av utfallsbaserade betalningsmodeller	59
4.2 Syfte och målsättning med delprojektet	60
4.3 Simuleringsverktyget möjliggör utvärdering av utfallsbaserade betalningsmodeller	60
4.4 Illustration av verktyget med exempel	61
4.5 Avslutande reflektioner och nästa steg.....	64
5 Förutsättningar för robusta processer – kombinationsbehandlinger	65
5.1 Kombinationsbehandlingar skapar nya utmaningar ur ett pris- och subventionsperspektiv	65
5.2 Syfte och målsättning med delprojektet	65
5.3 Denna utredning tar avstamp i slutsatser från tidigare arbeten	66
5.4 Utredningen utgår från den process som TLV har för förmånsansökningar.....	67
5.5 Möjligheter till en förstärkt process.....	68
5.6 Möjlighet till uppföljning av kombinationsbehandling	73
5.7 Avslutande reflektioner och nästa steg.....	76
Referenser	78
Bilagor	80
Bilaga 1 Publikationer som exkluderats på grund av bristande relevans.....	80
Bilaga 2 Bedömning av risk för snedvridning.....	90

Sammanfattning

TLV ska verka för en ändamålsenlig, långsiktig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning i Sverige. Den här rapporten innehåller olika delar som alla handlar om hur TLV kan utveckla processer för att hantera utmaningar som uppstår när nya behandlingar som precisionsmedicin, avancerade terapier (ATMP) och kombinationsbehandlingar på ett effektivt sätt ska göras tillgängliga för patienter.

Utvecklingen av nya behandlingsmetoder i hälso- och sjukvården accelererar och skapar nya möjligheter inom vården. Samtidigt är det viktigt att säkerställa att kostnaden för dessa behandlingar är rimliga i förhållande till det värde de ger patienter, vård och samhälle och att deras införande inte riskerar att tränga undan annan angelägen vård. ATMP är engångsbehandlingar som ofta är högt prissatta samtidigt som det finns stora osäkerheter kring om en god effekt av behandlingen kvarstår på längre sikt. Ibland ska två mycket dyra läkemedel kombineras för att bästa effekt med en behandling ska uppnås. Trots bättre behandlingseffekt jämfört med om patienten endast fick ett av läkemedlen kan den totala kostnaden ofta vara högre än vad deras sammantagna effekt kan motivera. Introduktionen av dessa behandlingar leder därför till utmaningar för de aktörer som ansvarar för att samhällets resurser för läkemedel används på ett kostnadseffektivt sätt. I takt med att nya behandlingsmetoder utvecklas behöver därför även TLV:s arbetssätt för de hälsoekonomiska utvärderingarna utvecklas.

Utredningen bygger vidare på tidigare analyser

TLV har i tidigare uppdrag från regeringen beskrivit utmaningarna vid hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP samt analyserat och redovisat hur myndigheten kan hantera ett antal av dessa utmaningar. I tidigare arbeten har TLV bland annat fokuserat på hur myndigheten kan kvantifiera, visualisera och hantera osäkerheter i den hälsoekonomiska analysen vid utvärdering av ATMP och precisionsmedicin, hur TLV kan beakta anhörigas livskvalitet i de hälsoekonomiska bedömningarna och hur utfallsbaserade betalningsmodeller har potential att minska betalarens risk vad gäller införande av dyra engångsbehandlingar som ATMP.

I samband med tidigare uppdrag inom ATMP och precisionsmedicin har TLV påtalat att det med introduktionen av precisionsmedicin också blir vanligare att nya dyra läkemedel ges i kombination med redan befintliga dyra behandlingar. Detta leder till att TLV behöver ta ställning till allt fler kombinationsbehandlingar vilket aktualiserar en rad utmaningar för TLV. Vad ska vart och ett av läkemedlen som används i kombination få kosta? Och hur kan TLV juridiskt hantera situationen när förhandlingar som resulterar i ett avtal mellan regioner och företag blir en förutsättning för att kostnaden ska bli rimlig men kombinationsbehandlingen utgörs av produkter som marknadsförs av två olika företag?

I denna rapport redovisar TLV det senaste regeringsuppdraget inom precisionsmedicin och ATMP. Arbetet har utgått från de förslag och slutsatser som

TLV har lämnat i tidigare redovisningar av regeringsuppdrag och från följande frågeställningar:

- Hur kan det aktuella kunskapsläget avseende varaktighet i effekt för ATMP bidra till att minska osäkerheter i TLV:s hälsoekonomiska bedömningar av ATMP och därmed säkerställa att effektiva terapier blir tillgängliga för patienter?
- Hur kan TLV:s uppdrag och arbetssätt utvecklas för att bidra till regionernas och NT-rådets arbete med införande och förhandling för klinikläkemedel?
- Vilka möjligheter till uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller (gruppnivå eller individnivå) ser TLV?
- Hur kan TLV skapa förutsättningar för en robust process vid utvärdering av dyra läkemedel som används i kombination med andra dyra läkemedel?
- Vilka förutsättningar finns för att kunna följa upp och differentiera användningen och prissättningen av läkemedel som används både i kombinationsterapi och monoterapi?

Uppdraget har genomförts i 4 separata delprojekt

Del 1: Om varaktighet i effekt av ATMP

Den största utmaningen vid hälsoekonomisk utvärdering av ATMP är att förhålla sig till osäkerheterna om vad effekten är på lång sikt. I redovisningen av det senaste regeringsuppdraget om ATMP och precisionsmedicin (S2021/04971) (1) föreslog TLV att en metod där en sannolikhetsviktad ICER beräknas kan vara särskilt lämplig för ATMP. Denna metod kräver att det kan göras ett antagande om vad den årliga sannolikheten att effekten försvinner är, samt om den ökar eller minskar med tiden. TLV såg därför ett behov av en ökad kunskap om varaktighet i effekt för ATMP. I detta uppdrag har TLV utrett om det går att göra generella antaganden om varaktigheten i effekt för ATMP som baseras på liknande tekniker och hur det aktuella kunskapsläget kan bidra till att minska osäkerheter i TLV:s hälsoekonomiska bedömningar av ATMP.

För att svara på frågeställningarna har TLV tagit hjälp av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Läkemedelsverket och kliniska experter. Slutsatser och resonemang utgår från sammanställd vetenskaplig litteratur och inhämtad expertis.

I denna redovisning konstaterar TLV att:

- kunskapsläget fortfarande är mycket begränsat och otillräckligt för att dra generella slutsatser om varaktighet i effekt för olika typer av ATMP, grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på
- det återstår troligtvis många år tills dess att generella antaganden kring varaktighet i effekt för ATMP kommer att kunna göras och nyttjas inom ramen för hälsoekonomiska utvärderingar
- osäkerheter kopplade till varaktighet i effekt kommer fortsätta vara höga fram tills dess att det finns mer kunskap på området
- det är fortsatt mycket angeläget att det genereras och tillgängliggörs evidens kring effekten av ATMP både från kliniska studier och från klinisk vardag (RWE)

- sannolikhetsviktad ICER kan vara en lämplig metod för att hantera osäkerheter kring hur varaktig effekten är
- tills dess att det finns mer kunskap om varaktighet i effekt för ATMP har utfallsbaserade betalningsmodeller potential att minska betalarens risk i samband med dessa mycket dyra behandlingar – det vill säga risken att betala för en behandling som i klinisk vardag inte ger den nytta som motiverar priset.

Del 2: Om nationell samverkan kring betalningsmodeller

TLV har i tidigare regeringsuppdrag beskrivit olika typer av betalningsmodeller och vilka risker som hanteras med respektive modell samt vilka förutsättningar som behöver finnas för att modellen ska kunna implementeras. TLV har konstaterat att utfallsbaserade betalningsmodeller har potential att hantera många av de utmaningar som uppstår i samband med mycket dyra engångsbehandlingar som ATMP. TLV har även föreslagit att myndighetens instruktion ändras så att det framgår att TLV får utvärdera och ta fram förslag på betalningsmodeller som kan ligga till grund för avtal mellan regioner och företag samt även ta fram utkast till sådana avtal. Vidare har TLV belyst utmaningar med uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller, både vad gäller tillgång till relevanta utfallsmått och metoder som möjliggör en ändamålsenlig uppföljning.

Inom ramen för det här uppdraget har TLV utrett vidare hur nationella strukturer för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan utvecklas. TLV har även genomfört analyser för att visa hur gruppbaserad uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller kan lösa utmaningar med patientsekretess som uppstår om betalningen beror på utfallet för enskilda individer.

I denna redovisning konstaterar TLV att:

- TLV och regionerna bör utveckla metoder och arbetssätt samt öka kunskap och förståelse om betalningsmodeller
- en ökad användning av utfallsbaserade betalningsmodeller kräver att det finns goda förutsättningar för förhandling av denna typ av avtal
- en ändring i TLV:s instruktion är nödvändig för att TLV ska kunna fortsätta stötta regionerna i arbetet med betalningsmodeller. TLV lämnar i denna rapport ett förslag på formulering för en utökad instruktion
- TLV behöver permanenta resurser för att möta regionernas behov av hälsoekonomiska bedömningar av nya läkemedel samt för att kunna utföra den verksamhet som förslaget om utökad instruktion innebär.
- TLV:s roll kan vara att bistå förhandlande parter avseende utformning och utvärdering av betalningsmodeller. Ett arbetssätt för detta behöver utvecklas genom att i faktiska ärenden prova sig fram i samverkan mellan TLV, regioner och företag.
- gruppbaserad uppföljning kan vara ett sätt att komma runt utmaningar med patientsekretess och kan vara ändamålsenlig när det är behandlingens effekt på gruppnivå som är intressant

Del 3: Om simulering av betalningsmodellens effekter

I redovisning av tidigare uppdrag har TLV lyft vikten av att kunna avgöra om och hur en viss betalningsmodell, till exempel utfallsbaserad, påverkar kostnadseffektiviteten och minskar betalarens risk.

TLV har tidigare påbörjat utvecklingen av ett simuleringsverktyg som kan användas av olika aktörer för att generera en ökad förståelse för effekten av olika typer av utfallsbaserade betalningsmodeller, det vill säga hur sådana påverkar kostnadseffektiviteten och kan minska betalarens risk. Inom ramen för det här uppdraget har TLV vidareutvecklat verktyget. Den nya versionen möjliggör mer precis modellering av ett specifikt medicinskt tillstånd och effekt av en behandling. Användaren kan definiera olika betalningsmodeller för att se hur förväntad kostnad per QALY och betalningsflöden påverkas.

Del 4: Om förutsättningar för robusta processer för TLV:s hantering av högt prissatta kombinationsbehandlingar inom cancerområdet

TLV har tidigare konstaterat att det är angeläget att hitta lösningar för att kunna hantera de utmaningar som uppstår för prissättning och subvention när dyra läkemedel ska användas i kombination. Dessa utmaningar uppstår alltmer när det gäller läkemedelsbehandling vid cancersjukdomar. Många läkemedel som ges i monoterapi, d.v.s. behandling med endast ett läkemedel, har ofta redan ett pris nära gränsen för vad som, utifrån den betalningsvilja som TLV tillämpar, kan bedömas som rimlig i relation till de hälsovinster som behandlingen ger. Detta innebär att en kombinationsbehandling som består av två eller flera läkemedel inte sällan blir för dyr för att ett läkemedel i kombinationen, ska kunna beviljas subvention enligt TLV:s nuvarande process och regelverk. Motsvarande situation kan även uppstå för klinikläkemedel där NT-rådet beslutar om användning av en kombinationsbehandling ska rekommenderas. TLV har tidigare konstaterat att denna utmaning bäst löses genom att låta de företag vars läkemedel ingår i en kombinationsbehandling förhandla om fördelningen av kostnadsutrymmet. TLV har analyserat olika sätt att förstärka möjligheten till parallella förhandlingar i samband med att ett av företagen ansöker om subvention för sitt läkemedel. Den lösning som ryms inom ramen för dagens lagstiftning är endast tillämplig när det andra läkemedlet i kombinationen redan ingår i läkemedelsförmånerna, vilket endast utgör en liten del av dagens kombinationsbehandlingar. I dagsläget kvarstår därför problemen till stor del vad gäller kombinationer med upphandlade klinikläkemedel.

Utöver juridiska utmaningar, återstår även utmaningar kring uppföljning av läkemedelsanvändning. Det finns idag inga möjligheter till nationell uppföljning av klinikläkemedel på individnivå vilket begränsar möjligheten att heltäckande följa upp kombinationsbehandlingar. En flexibel prissättning som återspeglar om ett läkemedel använts i kombination eller monoterapi skulle kunna vara en lösning som ökar möjligheten för att kostnaden för en kombinationsbehandling kan bedömas som rimlig. Det finns dock utmaningar med att, i tillgängliga data, kunna identifiera och följa om en patient har fått en kombinationsbehandling. I rapporten resonerar TLV kring detta och ger, utifrån olika scenarion, ett antal exempel på hur en kombinationsbehandling kan definieras.

I denna redovisning konstaterar TLV att:

- om två eller fler företag som marknadsför läkemedel i en kombinationsbehandling har möjlighet att förhandla med regionerna ökar förutsättningarna för att göra dessa behandlingar tillgängliga för patienter

- en översyn av en utvidgad överläggningsrätt bör göras
- det behövs tillgång till data för att kunna följa upp användning av klinikläkemedel på individnivå samt data som möjliggör uppföljning av kombinationsbehandlingar.

Avslutande reflektioner och nästa steg

TLV har i det här uppdraget utrett vidare några av de frågor som TLV i myndighetens tidigare uppdrag lyft som särskilt viktiga.

När det gäller kunskapsläget avseende varaktighet i effekt för ATMP är det fortsatt mycket begränsat och otillräckligt för att dra generella slutsatser grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på. Utredningen indikerar att en mångfald faktorer kan tänkas påverka varaktighet i effekt för ATMP och att det troligtvis återstår många år tills dess att generella antaganden kommer att kunna göras och nyttjas inom ramen för hälsoekonomiska utvärderingar. TLV konstaterar därför att det kommer vara fortsatt mycket angeläget att det genereras och tillgängliggörs evidens kring effekten av ATMP både från kliniska studier och från klinisk vardag (*real world evidence*, RWE) kring varaktighet i effekt för ATMP. Som TLV har konstaterat i tidigare arbeten kan utfallsbaserade betalningsmodeller, där betalningen beror på faktiska utfall, vara en möjlig lösning för att hantera betalarens risk i samband med dessa mycket dyra behandlingar – det vill säga risken att betala för en behandling som i klinisk vardag inte ger den nytta som motiverar priset. Inom ramen för det här uppdraget lämnar TLV förslag på hur en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan se ut och vilken roll TLV kan ta i en sådan struktur.

TLV:s förslag på hur den nationella samverkan kring betalningsmodeller ska kunna stärkas innefattar både förslag på hur arbetssätt kan utvecklas och på hur en utökad instruktion till TLV skulle kunna formuleras som ger TLV förutsättningar att bistå regionerna vid avtal om betalningsmodeller med företagen. En stark förhandlingsorganisation är en viktig faktor för att tillämpa ändamålsenliga betalningsmodeller. TLV har vid flera tillfällen påpekat att nuvarande strukturer för förhandling och tecknande av avtal behöver stärkas och menar att detta verktyg inte fullt ut används på ett effektivt och ändamålsenligt sätt idag.

Det verktyg som TLV har utvecklat för att simulera effekter av utfallsbaserade betalningsmodeller kommer tillgängliggöras på TLV:s hemsida. Förhoppningen är att verktyget ska vara ett stöd till förhandlande parter när det kommer till att pröva olika avtals- och betalningsmodeller som kan leda till införande av nya läkemedel som ATMP.

När det gäller de utmaningar som finns med högt prissatta kombinationsbehandlingar inom cancerområdet har TLV identifierat och utrett möjliga förändringar som kan underlätta de svårigheter som uppstår när ett företag (1) som marknadsför ett läkemedel (A), som används i kombination med ett annat läkemedel (B) som marknadsförs av ett annat företag (2), ansöker om subvention och kostnaden för läkemedel B är hög.

En möjlig lösning skulle kunna vara att hantera läkemedel B i en prisändringsansökanprocess parallellt med ansökningsprocessen för läkemedel A. Företag 2 skulle då ges möjlighet att anpassa kostnaden för sitt redan subventionerade läkemedel B. TLV konstaterar inom ramen för detta uppdrag att det finns ett antal svårigheter med en sådan lösning och att förutsättningarna för detta behöver analyseras vidare.

TLV föreslår även att regeringen initierar en översyn av en utvidgad överläggningsrätt. En sådan översyn bör avse frågan om rätten till överläggning även ska gälla den som marknadsför ett läkemedel som ska tas i kombination med det läkemedel som en ansökan enligt förmånslagen avser, oavsett om det andra läkemedlet omfattas av förmånerna eller inte. Även frågan om överläggningsrätt för regionerna och företag vid TLV:s omprövningar bör omfattas av en sådan översyn.

En ökad tillgång till uppföljningsdata för ATMP och andra dyra läkemedel i nationella och internationella hälsodataregister kan bidra till förutsättningar för att implementera utfallsbaserade betalningsmodeller, förståelse kring olika ATMP:s varaktighet i effekt och möjligheter att följa upp och differentiera användandet av dyra läkemedel som används både i mono- och kombinationsterapi.

Förslagen i rapporten bygger i huvudsak på dagens system och regelverk, med mindre justeringar som behöver genomföras i vissa fall. I slutrapporteringen av TLV:s uppdrag att analysera och föreslå hur patienternas tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas, utvecklar TLV hur lärdomar från det norska och danska systemet för avtalsförhandlingar för läkemedel kan beaktas, i det fall man i Sverige vill utreda en utveckling av dagens system för förhandlingar av läkemedel med en högre grad av nationell styrning. En sådan översyn skulle också kunna underlätta även för utvecklingen av mer komplexa betalningsmodeller för ATMP och kombinationsbehandlingar mot cancer.

Även om betalningsmodeller används för ATMP kommer användning av dessa leda till en hög budgetpåverkan för regionerna. Om regeringen ser det som angeläget att stärka införande av ATMP ser TLV att utveckling av stadsbidragsöverenskommelsen för läkemedel mellan stat och regionerna kan vara ett sätt fördela ekonomiska resurser till läkemedel vars användning innebär en stor ekonomisk risk eller som är avsedda för diagnoser där fördelningen av patienter i landet kan vara ojämn.

Introduktionen av nya, avancerade läkemedel ger patienter och vården nya behandlingsmöjligheter. TLV avser att i samverkan med regioner, företag, patientföreträdare och andra aktörer fortsätta verka för rimliga läkemedelskostnader som leder till mest möjliga hälsa för skattepengarna.

Termer och begrepp

ATMP – läkemedel för avancerad terapi eller avancerade terapiläkemedel (engelska: "Advanced Therapy Medicinal Products") innefattar genterapier, somatiska cellterapi, vävnadstekniska produkter och kombinationsläkemedel för avancerad terapi.

AUP – apotekens utförsäljningspris, det vill säga officiellt pris före eventuella tillverkarrabatter.

Betalningsmodell – i denna rapport innebär detta en överenskommelse mellan betalaren och företaget om att göra en behandling tillgänglig under bestämda villkor. Överenskommelsen, som regleras i ett avtal, kan innebära att betalningen för ett läkemedel inte är en konstant summa per förpackning utan kan variera beroende på patient, indikation, köpt volym, hälsoutfall eller något annat.

Hälsoekonomisk bedömning – se *hälsoekonomisk utvärdering*.

Hälsoekonomisk utvärdering – hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Kan även benämnas *hälsoekonomisk bedömning*.

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

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

Kombinationsbehandling – behandling med två eller flera läkemedel. Ofta är målet att uppnå en bättre effekt på sjukdomen än vid behandling med endast ett läkemedel.

Kombinationsterapi – behandling av ett sjukdomstillstånd med flera olika åtgärder, samtidigt eller i följd.

Kostnad per vunnet 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 kund behöver betala för sina läkemedel.

Monoterapi – behandling med endast ett läkemedel

NT-rådet (Rådet för nya terapier) – en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner. NT-rådet väljer ut vilka klinikläkemedel som TLV ska utvärdera och har mandat att ge rekommendationer till landets regioner om användning av vissa nya läkemedel.

Precisionsmedicin - definieras i denna rapport som diagnostik, behandling och prevention baserat på den enskilda patientens molekylära profil. För läkemedel och andra terapier innebär precisionsmedicin för TLV att ett molekylärt test styr behandlingsvalet.

Receptbelagt läkemedel – läkemedel som förskrivs till en patient och hämtas på ett öppenvårdsapotek. Detta administreras sedan i hemmet av patienten själv eller med hjälp av anhöriga eller stödpersonal.

Rekvissionsläkemedel – även kallade klinikläkemedel eller slutenvårdsläkemedel. Tillhandahålls av ett sjukhusapotek och administreras av hälso- och sjukvården, oftast av en klinik men även av exempelvis hemsjukvården.

Sidoöverenskommelse – ett civilrättsligt avtal mellan ett läkemedelsföretag och enskilda regioner som tas fram inom ramen för, eller som en följd av, TLV:s ärendehandläggning. En sidoöverenskommelse reglerar en eller flera omständigheter som rör användningen av ett läkemedel.

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

Trepartsöverläggning – en trepartsöverläggning innebär att både regionerna och läkemedelsföretaget överlägger med TLV i ett visst ärende, men också att överläggningen sker samtidigt, det vill säga att de tre aktörerna träffas tillsammans och kommunicerar gemensamt kring ett aktuellt förmånsärende

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 baserat på slutsatser från tidigare arbete

1.1.1 TLV har fått ett ytterligare regeringsuppdrag inom precisionsmedicin och betalningsmodeller för 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 (engelska: "advanced therapy medicinal products", ATMP) som myndigheten har inlett med anledning av två tidigare regeringsuppdrag (S2020/04362 och S2021/04971) (1, 2).

I uppdragsbeskrivningen framgår att TLV i det nya uppdraget ska utgå från de förslag som myndigheten lämnat i sina tidigare rapporter. TLV ska 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 utvärdera om kostnaden för behandling med ATMP är rimlig.

Mer specifikt anger regeringen i uppdraget att det fortsatta arbetet ska inkludera en utredning av:

- varaktighet i effekt för ATMP för att minska osäkerheterna i de hälsoekonomiska utvärderingarna
- hur en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan se ut
- förutsättningar för robusta processer för utvärdering, prissättning och uppföljning av läkemedel inom cancerområdet som används i kombinationer, och
- behovet av data.

Uppdraget ska genomföras i dialog med regioner, Rådet för nya terapier (NT-rådet) och Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Arbetet ska även inkludera en dialog med Socialstyrelsen om förbättrade förutsättningar för tillgång till data.

1.1.2 I de tidigare rapporterna har TLV dragit slutsatser och lämnat förslag på vad det fortsatta arbetet bör fokusera på

TLV har tidigare konstaterat att osäkerheter kring hur länge effekten av en ATMP kvarstår är en av de största utmaningarna vid bedömning om behandlingen är kostnadseffektiv eller inte. I redovisningen av det senaste regeringsuppdraget om ATMP och precisionsmedicin (S2021/04971) (1) föreslog TLV en hälsoekonomisk metod där en sannolikhetsviktad ICER beräknas där hänsyn tas till att det finns en årlig risk att effekten försvinner. Denna metod kan vara särskilt lämplig för engångsbehandlingar såsom ATMP där betalning för hela den potentiella livslånga nyttan sker i samband med behandlingen. Metoden kräver dock att det kan göras

ett antagande om vad den årliga sannolikheten att effekten försvinner är, samt om den ökar eller minskar med tiden. TLV har då dragit slutsatsen att myndigheten behöver få en ökad kunskap om varaktighet i effekt för ATMP för att förstå om och hur generella antaganden kan göras för olika typer av ATMP, grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på.

Vidare har TLV i tidigare redovisningar beskrivit och analyserat ändamålsenligheten med olika typer av betalningsmodeller och konstaterat att utfallsbaserade betalningsmodeller har potential att hantera flera av de utmaningar som är förknippade med mycket dyra engångsbehandlingar med stor osäkerhet kring hur länge effekten kvarstår, så som ATMP (2). TLV har i tidigare uppdrag föreslagit att myndigheten ska bidra till utformandet av utfallsbaserade betalningsmodeller i de fall de är lämpliga. TLV gjorde inom tidigare uppdrag dock bedömningen 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 föreslog därför en ändring i förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket där 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 (1).

För att få en ökad förståelse för effekten av olika typer av utfallsbaserade betalningsmodeller, till exempel hur de påverkar en behandlings kostnadseffektivitet, har TLV inom tidigare uppdrag påbörjat utvecklingen av ett simuleringsverktyg som finns tillgängligt via TLV:s hemsida (1).

För att implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller ska vara möjlig har TLV dels pekat ut möjligheterna att följa upp patienters användning och utfall av en viss behandling, dels vilken roll mer konkret TLV kan ha i att stödja regionerna i förhandlingar avseende betalningsmodeller som viktiga att utreda vidare och stärka.

TLV har i tidigare arbete belyst utmaningar med utvärdering och prissättning av högt prissatta läkemedel som används i kombination och utrett några av de frågor som uppkommer när man ställs inför dessa utmaningar. TLV har även i flera tidigare rapporter lyft behovet av uppföljningsdata (1-4). TLV kan idag följa upp läkemedel som används inom förmånerna. Däremot finns inga möjligheter till nationell uppföljning av klinikläkemedel på individnivå vilket begränsar möjligheten att heltäckande följa upp läkemedelsanvändningen, något som är viktigt när man ska förstå hur ett läkemedel används, till exempel i monoterapi eller kombinationsterapi.

I ett utvecklingsarbete och pilotprojekt som TLV genomförde 2019 på förfrågan från NT-rådet konstaterade TLV att några av utmaningarna med prissättning av kombinationsbehandlingar är att åstadkomma en kostnad för kombinationen som inte är summan av priset för de ingående läkemedlen i monoterapi och att det finns ett behov av strukturerade och transparenta processer för både förhandling och uppföljning av eventuella avtal när det gäller kombinationsbehandlingar(5). TLV

har också konstaterat att en stor utmaning vid avtalslösningar är den sekretess som kan finnas kring vissa uppgifter i upphandlingsavtal och sidoöverenskommelser.

1.2 TLV i dagens system för värdering och betalning av läkemedel

TLV utför hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel inom två huvudsakliga processer: en process när företag ansöker om att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna samt en process för utvärdering av utvalda klinikläkemedel.

1.2.1 TLV beslutar vilka läkemedel som ska ingå i läkemedelsförmånerna

Företag ansöker om pris och subvention hos TLV. Det är nämnden för läkemedelsförmåner som fattar beslut om vilka läkemedel som ska ingå i läkemedelsförmånerna.

TLV:s beslut ska, liksom alla prioriteringar inom hälso- och sjukvården, utgå från den etiska plattformens tre grundläggande principer:

- Människovärdesprincipen – 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.
- Kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

För att bedöma om kostnaden är rimlig tillämpar TLV en värdebaserad prissättningsmodell. Grunden för den är 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Förmånslagen anger att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet framstår som rimliga. Bedömningar av kostnad per hälsovinst görs relativt den behandling som patienten annars skulle få. Ett samhällsekonomiskt perspektiv appliceras, vilket betyder att kostnader och besparingar räknas in oavsett om de uppstår för den enskilda individen, kommunen, regionen eller staten. TLV gör även en bedömning av tillståndets svårighetsgrad. En högre kostnad per hälsovinst accepteras som regel när svårighetsgraden är hög.

1.2.2 Inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget tar TLV fram hälsoekonomiska utvärderingar till NT-rådet

Enligt TLV:s instruktion ska myndigheten utföra hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel och medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekvideras till slutenvården eller upphandlas av regionerna. TLV utvärderar läkemedel inom klinikläkemedelsuppdraget på förfrågan från regionerna.

Sveriges regioner samverkar för att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel. Ett exempel på denna nationella samverkan är ordnat införande av läkemedel. Rådet för nya terapier, NT-rådet, är en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner. NT-rådet beslutar vilka läkemedel som ska ingå i den nationella processen för ordnat införande och ger

rekommendationer om hur dessa läkemedel ska användas. De flesta läkemedel som omfattas av sådan nationell samverkan är läkemedel som rekvireras till sjukvården. För dessa läkemedel ansöker företagen i regel inte om subvention hos TLV och de omfattas därmed inte av läkemedelsförmånerna. De hälsoekonomiska kunskapsunderlagen från TLV ligger till grund för NT-rådets förhandling och beslut om rekommendation. För dessa produkter fattar inte TLV några beslut.

1.2.3 TLV har utvärderat flera ATMP inom klinikläkemedelsuppdraget

ATMP är biologiska läkemedel som baseras på celler, vävnader eller gener. Utifrån vad de baseras på delas ATMP in i fyra kategorier: läkemedel för somatisk cellterapi, läkemedel för genterapi, vävnadstekniska produkter och kombinationsläkemedel för avancerad terapi. Hittills har 25 ATMP godkänts i EU (6) och prognosen är att mer än dubbelt så många kommer godkännas i EU fram till 2030.

TLV har genomfört hälsoekonomiska bedömningar av totalt tio olika ATMP, varav sex hittills fått en positiv rekommendation av NT-rådet. Dessa är Tecartus, Kymriah och Yescarta mot hematologiska maligniteter, samt Luxturna mot ögonsjukdomen hereditär retinaldystrofi, Zolgensma mot spinal muskelatrofi och Libmeldy mot metakromatisk leukodystrofi, en ärftlig sjukdom som leder till skador i nervsystemet. TLV har i dagsläget flera beställningar på hälsoekonomiska bedömningar av ATMP som myndigheten ska genomföra på uppdrag av NT-rådet.

I tabell 1 redovisas avslutade, pågående och planerade hälsoekonomiska bedömningarna av ATMP hos TLV. De olika ATMP är i tabellen indelade efter kategori. Som tabellen visar är de allra flesta ATMP som har utvärderats eller ska utvärderas av TLV genterapier. En del av dessa läkemedel kan användas för och har utvärderats för flera olika indikationer (Yescarta, Kymriah och Tecartus). I vissa fall har den första hälsoekonomiska bedömningen efterföljts av en tilläggsanalys (Alofisel, Kymriah och Luxturna), något TLV kan göra om ytterligare kompletterande underlag relevant för en specifik utvärdering blir tillgängligt efter det att den första bedömningen slutförts. De flesta genterapier som hittills utvärderats av TLV är antingen så kallade CAR-T-cellterapi för behandling av hematologiska maligniteter eller genterapier för svåra medfödda sjukdomar.

Tabell 1. TLV:s hälsoekonomiska bedömningar av ATMP

Kategori	Definition	Läkemedel	Indikation och tidpunkt för TLV:s hälsoekonomiska bedömning
Läkemedel för somatisk cellterapi	Innehåller celler som "bearbetats väsentligt" så att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper har ändrats och ges till patienter för att behandla, förebygga eller diagnosticera en sjukdom.	Alofisel	Perianala fistlar, 2018 (tilläggsanalys 2019)
Läkemedel för genterapi	Baseras på gener och ges till patienter i syfte att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens för att behandla, förebygga eller diagnosticera en sjukdom. Läkemedel för genterapi kan också utgöras av genetiskt förändrade celler, mikroorganismer eller virus.	Yescarta	Storcelligt B-cellslymfom (tredje linjen), 2018 Storcelligt B-cellslymfom (andra linjen), <i>pågående</i>
		Luxturna	Hereditär retinal dystrofi, 2019 (tilläggsanalys 2021)
		Kymriah	Akut lymfatisk leukemi, 2019 Storcelligt B-cellslymfom, 2019, (tilläggsanalys 2020) Follikulärt lymfom, <i>pågående</i>
		Zynteglo*	Beta-thalassemi, FINOSE**, 2020
		Zolgensma	Spinal muskeltrofi, 2021
		Libmeldy	Metakromatisk leukodystrofi, FINOSE**, 2022
		Abecma	Multipelt myelom, 2022
		Tecartus	Mantelcellslymfom, 2022 Akut lymfatisk leukemi, <i>pågående</i>
		Carvykti	Multipelt myelom, 2023
		Hemgenix	Hemofili B, <i>pågående</i>
		Roctavian	Hemofili A, <i>planerad</i>
		Upstaza	AADC-brist, <i>planerad</i>
		Breyanzi	B-cellslymfom, <i>planerad</i>
		Ebvallo	EBV-associerat post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom, <i>pågående</i>
Vävnadstekniska produkter	Innehåller bearbetade celler eller vävnader och ges i syfte att nybilda, reparera eller ersätta human vävnad.		
Kombinationsläkemedel för avancerad terapi	Innebär att läkemedlet består dels av en cell- eller vävnadsdel samt en eller flera medicintekniska produkter, till exempel matris eller stödkonstruktioner, som en integrerad del av läkemedlet.		

* Läkemedlet avregistrerades 2022-03-24. **FINOSE är ett samarbete mellan HTA-myndigheterna TLV (Sverige), Statens legemiddelverk, NoMA (Norge) samt Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet, Fimea (Finland)

1.3 Arbetet har genomförts inom fyra separata delprojekt

I uppdraget som redovisas i den här rapporten har TLV valt att fokusera på några av de frågeställningar myndigheten tidigare bedömt som angelägna att utreda vidare. Arbetet har genomförts inom fyra separata delprojekt.

1.3.1 Om varaktighet i effekt av ATMP

TLV har i den här rapporten kartlagt kunskapsläget avseende varaktighet i effekt av ATMP med fokus på två huvudsakliga frågeställningar.

Går det att göra generella antaganden om varaktighet i effekten för ATMP baserat på vilken teknik som behandlingarna baseras på?

Kan slutsatser från tillgänglig evidens om varaktighet i effekt för ATMP användas för att minska osäkerheterna i TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar och i så fall hur?

Arbetet har syftat till att utreda huruvida det är möjligt att dra generella slutsatser om sannolikheten för att effekt av en ATMP kvarstår över tid, baserat på vilken teknik som behandlingen baseras på.

TLV har tillsammans med SBU utformat och genomfört en sammanställning av kunskapsläget om varaktighet i effekt för ATMP. Därutöver har TLV haft dialog med en referensgrupp från ATMP-gruppen på LäkeMedelsverket samt ställt frågor till en panel kliniska experter. TLV har analyserat resultatet av kunskapssammanställningen och tagit ställning till om och hur eventuella slutsatser från den första frågeställningen kan användas för att minska osäkerheter i framtida hälsoekonomiska utvärderingar av ATMP. Resultatet av dessa frågeställningar redovisas i kapitel 2 av denna rapport.

1.3.2 Om nationella strukturer för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller

I detta uppdrag har TLV byggt vidare på tidigare arbeten i syfte att fortsätta utreda hur förutsättningar för implementering av betalningsmodeller för ATMP kan utvecklas. Den huvudsakliga frågeställningen i del 2 (kapitel 3) är:

Hur kan nationella strukturer för samverkan kring betalningsmodeller för klinikläkemedel, i synnerhet ATMP, utvecklas?

Arbetet har syftat till att ta fram förslag på hur TLV kan bidra till regionernas arbete kring implementering av betalningsmodeller inom ramen för nuvarande klinikläkemedelsuppdrag. Baserat på slutsatser och lärdomar från TLV:s tidigare utredningar om betalningsmodeller och myndighetens erfarenheter av samverkan med regionerna, har TLV tagit fram ett förslag på ett tillägg till TLV:s instruktion för klinikläkemedelsuppdraget samt utvecklat förslag på arbetssätt för TLV:s stöd till regionerna. Med hjälp av dataanalys och simuleringar, har TLV även utrett tillämpbarheten i uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller på populationsnivå (i stället för individnivå). Detta arbete redovisas i kapitel 3 av denna rapport.

1.3.3 Om fortsatt utveckling av simuleringsverktyg

TLV har inom ramen för uppdraget vidareutvecklat det simuleringsverktyg som påbörjades inom tidigare uppdrag från regeringen på samma område. Simuleringsverktyget är tänkt att kunna användas av olika aktörer för att generera en ökad förståelse för effekten av olika typer av utfallsbaserade betalningsmodeller och hur sådana kan användas för att minska riskerna för betalaren. En kort beskrivning av vidareutvecklingen av simuleringsverktyget finns i kapitel 4 av denna rapport.

1.3.4 Om förutsättningar för robusta processer - kombinationsbehandlingar

TLV har slutligen utrett förutsättningarna för robusta processer för utvärdering, prissättning och uppföljning av läkemedel inom cancerområdet som används i kombination. Den här delen tar avstamp i tidigare arbeten som belyst utmaningarna och även undersökt hur konkreta lösningar skulle kunna se ut. De huvudsakliga frågeställningarna är:

Hur skapas förutsättningar för att kombinationsbehandlingar i större utsträckning kan tillgängliggöras för patienter?

TLV har genomfört en juridisk analys med syfte att identifiera de utmaningar som kan uppstå vid pris- och subventionsansökningar för läkemedel som ingår i en kombinationsbehandling och utreda möjliga vägar framåt. TLV har även undersökt hur möjligheter till förhandling mellan regioner och företag i dessa processer kan stärkas.

Vilka förutsättningar finns för att kunna följa upp användningen av läkemedel som används i kombination?

En lösning där priset för en produkt varierar mellan användningsområden, förutsätter uppföljningsdata på individnivå. För att det ska vara meningsfullt för företag och regioner att ingå en överenskommelse som bygger på att ett visst pris eller viss kostnad efter återbäring endast gäller om en produkt används tillsammans med en annan, måste det finnas en metod att identifiera just denna användning. TLV redovisar en dataanalys som gjorts i syfte att undersöka metoder för att definiera när en kombinationsbehandling har skett, eftersom detta har stor påverkan på hur eventuella avtal där återbäringen eller priset för en produkt varierar beroende på användning i mono- respektive kombinationsterapi kan utformas. Detta arbete redovisas i kapitel 5 av denna rapport.

1.4 TLV har i arbetet samverkat med flera externa aktörer

Inom ramen för uppdraget har TLV samverkat med flera externa aktörer.

En grupp representanter från NT-rådet, SKR och Region Stockholm har fått möjlighet att läsa och kommentera ett utkast av vissa delar av rapporten som avser samverkan kring betalningsmodeller (kapitel 3). De synpunkter som har inkommit har TLV sedan beaktat i den slutliga versionen av kapitlet. TLV har även informerat NT-rådet om arbetet inom de andra delarna av uppdraget.

Inom ramen för delprojektet där varaktighet i effekt för ATMP har utretts (kapitel 2) har SBU konsulterats. SBU har i tillsammans med TLV utformat och genomfört en sammanställning av kunskapsläget. Därutöver har TLV haft dialog med en referensgrupp från ATMP-gruppen på Läkemedelsverket samt ställt frågor till en panel kliniska experter. Samtliga aktörer har dessutom fått möjlighet att läsa och kommentera ett utkast av kapitlet. De synpunkter som har inkommit har TLV beaktat i den slutliga versionen av kapitlet.

Inför arbetet med att utreda möjligheterna för robusta processer för hantering av kombinationsbehandlingar (kapitel 5) har TLV deltagit i diskussioner tillsammans med Lif (branchorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige) och SKR i samband med ett gemensamt utvecklingsarbete kring dessa frågor.

Tillgång till data för att följa upp användning och effekt av läkemedel är återkommande tema i denna rapport. Data från Socialstyrelsen har använts för analyser och för att belysa utmaningarna både inom arbetet med utfallsbaserade betalningsmodeller (kapitel 3) och kombinationsbehandlingar (kapitel 5). TLV har löpande dialog med Socialstyrelsen om tillgången till data, bland annat genom grupperingen för myndighetssamverkan om hälsodata.

2 Om varaktighet i effekt för ATMP

I detta kapitel redovisar TLV utredningen gällande varaktighet i effekt för ATMP med fokus på en sammanställning av kunskapsläget som TLV genomfört i samarbete med SBU. Utöver resultatet från kunskapssammanställningen redogör TLV för kunskap som inhämtats från en panel av experter inom området som fått frågor kring vilka faktorer som kan tänkas påverka varaktighet i effekt för olika ATMP. Därutöver har TLV haft dialog med en referensgrupp från ATMP-gruppen på Läkemedelsverket som har bidragit med sin expertis i arbetet med kapitlet.

TLV kan konstatera att kunskapsläget om varaktighet i effekt för ATMP är mycket begränsat och inte tillräckligt för att dra generella slutsatser om varaktigheten grundat på vilken teknik som ATMP-behandlingarna baseras på. Osäkerheter kopplade till varaktighet i effekt kommer fortsätta vara höga fram tills dess att det finns mer kunskap på området och måste därför hanteras på andra sätt. Exempelvis genom betalningsmodeller.

Kapitlet inleds med en redogörelse för några av de utmaningar som identifierats inom TLV:s tidigare uppdrag om precisionsmedicin och ATMP med fokus på osäkerheter kring hur länge effekt av ATMP kan antas kvarstå. Därefter följer en beskrivning av de frågeställningar som lyfts i detta uppdrag och en redogörelse för den metod som TLV använt för att på ett strukturerat sätt sammanställa kunskapsläget. Resultaten av sammanställningen och den kunskap som inhämtats från experter sammanfattas i de sista delarna av kapitlet. TLV resonerar kring kunskapsläget och hur detta påverkar de hälsoekonomiska bedömningar av ATMP som TLV genomför.

2.1 Osäkerheter kring varaktighet i effekt för ATMP

2.1.1 Den största utmaningen vid hälsoekonomisk utvärdering av ATMP är att förhålla sig till osäkerheterna om vad effekten är på lång sikt

ATMP är ofta engångsbehandlingar med en potentiellt långvarig effekt. Den största utmaningen vid hälsoekonomisk bedömning av ATMP är att förhålla sig till osäkerheterna om vad effekten är på lång sikt. Det kliniska underlaget som finns tillgängligt vid tidpunkten för TLV:s bedömning är ofta begränsat och har en kort uppföljning. Det är inte möjligt att med säkerhet bedöma om och hur den effekt man sett i kliniska studier med en kort uppföljningstid kommer att kvarstå över längre tid.

ATMP är dessutom många gånger högt prissatta av företagen, utifrån en förväntan om en långvarig och betydande effekt. Om hela kostnaden betalas i samband med att behandlingen ges, går det inte att avsluta betalningen om effekten skulle avta. TLV har i tidigare uppdrag beskrivit denna utmaning och benämnt den

irreversibilitetsproblemet (2). 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.

2.1.2 TLV ser ett behov att öka förståelsen kring varaktighet av effekt för olika typer av ATMP

I redovisningen av det senaste regeringsuppdraget om ATMP och precisionsmedicin (1) redogjorde TLV för en metod där en sannolikhetsviktad ICER beräknas, vilken kan vara särskilt lämplig för engångsbehandlingar som ATMP där betalning för hela den potentiella livslånga nyttan sker i samband med behandlingen. Metoden innebär att man viktar vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och kostnader vid olika varaktighet i effekt, där vikterna utgörs av sannolikheten att effekten kvarstår. En fördel med metoden är att ICER då kommer att återspegla att olika utfall är möjliga. Metoden kräver dock att det kan göras ett antagande om vad den årliga sannolikheten att effekten försvinner är, samt om den ökar eller minskar med tiden. I redovisningen av det tidigare uppdraget (1) framförde TLV behovet av att få en ökad kunskap om varaktighet i effekt för ATMP för att förstå om och hur generella antaganden kan göras för olika typer av ATMP, grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på.

2.2 Syfte och målsättning med delprojektet

Syfte med delprojektet är att få fram underlag till hälsoekonomiska bedömningar som kan möjliggöra säkrare antaganden kring hur länge effekten av olika typer av ATMP kvarstår.

Målsättningarna är:

- att utifrån tillgänglig evidens ta ställning till huruvida det går att göra generella antaganden om varaktighet i effekt för olika typer av ATMP, grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på
- att ta ställning till om, och i så fall hur, slutsatserna kan användas för att minska osäkerheterna i framtida hälsoekonomiska utvärderingar av ATMP.

TLV har i samarbete med SBU gjort en sammanställning av kunskapsläget om varaktighet i effekt för ATMP. Därutöver har TLV haft dialog med en referensgrupp från ATMP-gruppen på LäkeMedelsverket samt ställt frågor till en expertpanel om vilka parametrar som kan tänkas påverka varaktighet i effekt för ATMP och på vilket sätt. Expertpanelen består av fem kliniska experter inom olika områden: Sten Andréasson (oftalmologi), Sten Kjellström (oftalmologi), Synnöve Lindemalm (barnneurologi), Martin Höglund (onkologi), Katarina Uttervall (hematologi). I detta kapitel beskriver TLV kunskapen som inhämtats. Samtliga aktörer har fått möjlighet att läsa och kommentera ett utkast av kapitlet. De synpunkter som har inkommit har TLV beaktat i den slutliga versionen av kapitlet.

Kapitlet inleds med en beskrivning av kunskapssammanställningen som TLV genomfört för att besvara delprojektets frågeställningar. Därefter följer resultaten av sammanställningen, TLV:s resonemang kring kunskapsläget och resonemang kring hur tillgången på evidens påverkar TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar av ATMP.

2.3 Metod för sammanställning av kunskapsläget om varaktighet i effekt för ATMP

TLV har i samarbete med SBU identifierat relevanta systematiska översikter för att besvara delprojektets frågeställningar. En systematisk översikt (engelska: ”systematic review”) är en litteraturöversikt som enligt en specifik metodologi sammanställer alla tillgängliga forskningsresultat inom ett avgränsat ämnesområde. Fördelen med att basera kunskapssammanställningen på systematiska översikter, i stället för ett urval av enskilda studier, är att risken för att slump, systematiska fel eller subjektiva värderingar påverkar slutsatserna är betydligt mindre. I en välgjord systematisk översikt har man följt en process som minimerar risken för att de resultat och slutsatser som presenteras blir snedvridna, eftersom alla tillgängliga primärstudier för forskningsfrågan har granskats och man har övervägt vilken analys för sammanställning som är lämplig.

SBU:s upplysningstjänst formulerade, tillsammans med TLV, urvalskriterier för kunskapssammanställningen enligt PICO-formatet¹. Urvalskriterierna redovisas i separat underlagsrapport (7). Med utgångspunkt i dessa kriterier har litteratur identifierats och valts ut i tre steg: litteratursökning, relevansgranskning och bedömning av risk för snedvridning. Dessa tre steg beskrivs närmare i kommande avsnitt.

2.3.1 Litteratursökning

En informationsspecialist på SBU, i samråd med TLV, utformade och genomförde litteratursökningarna för att identifiera den litteratur som motsvarar frågeställningen. Sökstrategin inriktades på att identifiera systematiska översikter, publicerade år 2018 och framåt, där varaktighet i effekt av ATMP utvärderats (utfall som indikerar att effekten är kvarstående eller avtagande över tiden).

Sökningar utfördes i databasen Embase samt i INAHTA:s (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) databas för rapporter om HTA². Vidare utfördes handsökningar på hemsidor för HTA-organisationer och myndigheter. Fullständig metodbeskrivning och sökstrategierna redovisas i separat underlagsrapport (7).

2.3.2 Relevansgranskning

De publikationer som identifierades vid litteratursökningarna granskades i två steg för att bedöma deras relevans, det vill säga om de uppfyllde urvalskriterierna:

1. Sammanfattningar (abstrakt) för samtliga publikationer lästes av två utredare på SBU som oberoende av varandra bedömde relevans. Publikationer som minst en av granskarna bedömde uppfylla eller kanske uppfylla urvalskriterierna bedömdes relevanta för granskning på fulltextnivå. Endast publikationer som med säkerhet inte uppfyllde urvalskriterierna exkluderades i det här steget.

¹ PICO (engelska: Population, Intervention, Control, Outcome) definierar den population, intervention, jämförelsegrupp och utfall som är relevant för att besvara frågeställningen.

² HTA står för utvärdering av hälso- och sjukvårdens metoder (engelska: ”Health Technology Assessment”).

2. Samtliga publikationer som bedömdes av betydelse efter granskning på abstraktsnivå lästes i sin helhet (fulltext) av två utredare på TLV som oberoende av varandra bedömde deras relevans. Vid oenighet gällande relevans för en publikation fördes det först en diskussion inom granskningsparet och vid behov involverades ytterligare en utredare från projektgruppen i diskussionen och beslut togs i konsensus.

2.3.3 Bedömning av risk för snedvridning

Två utredare på TLV bedömde oberoende av varandra översikternas risk för snedvridning (engelska: "bias"), jämförde sina bedömningar och fattade därefter ett gemensamt beslut om de ansåg att översikten uppfyllde uppställda krav eller inte. Bedömningen av snedvridning utfördes med stöd av en modifierad version av granskningsmallen AMSTAR (Snabbstar), en granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/ systematiska fel hos systematiska översikter (8).

Granskningsmallen har sex steg:

1. Frågeställning och litteratursökning
2. Relevansbedömning
3. Risk för snedvridning och data-presentation av ingående studier
4. Sammanvägning och analys
5. Evidensgradering och slutsatser
6. Transparent dokumentering

Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare i efterföljande steg. En systematisk översikt bedömdes ha låg till måttlig risk för snedvridning om den uppfyllde alla kraven till och med steg 4 i granskningsmallen. De systematiska översikterna som TLV bedömde ha låg till måttlig risk för snedvridning beskrivs i nästa avsnitt.

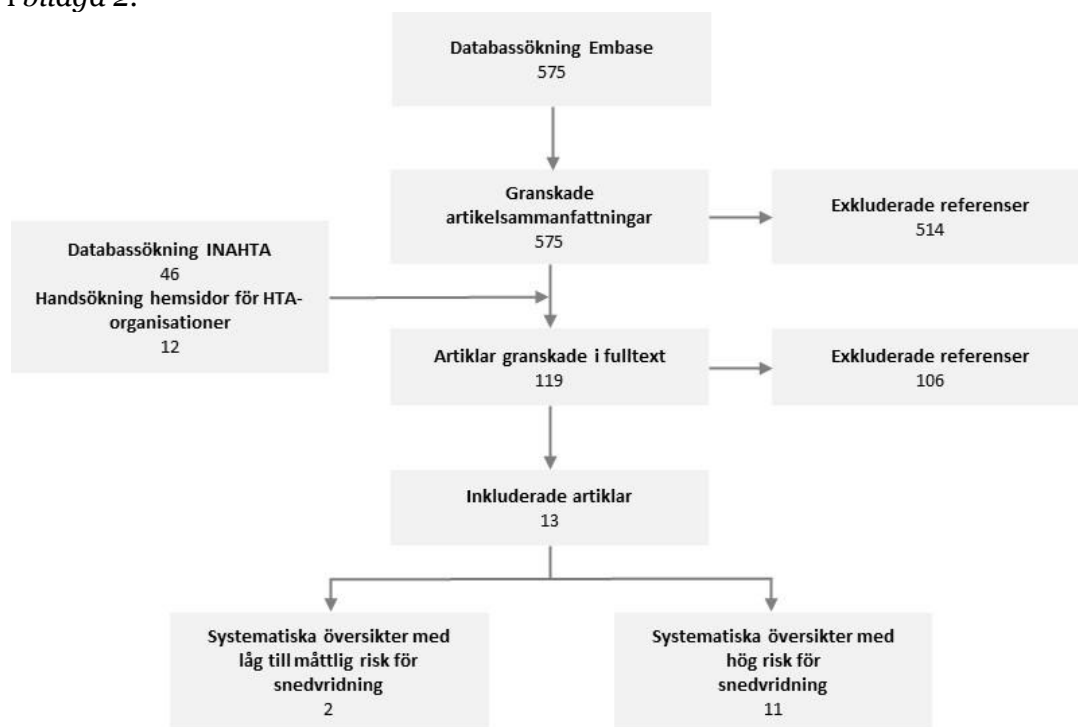
2.4 Sammanställningen visar att kunskapsläget är begränsat

2.4.1 Resultat från kunskapssammanställningen

Litteratursökningen i databasen Embase genererade totalt 575 träffar efter dubblettkontroll (Figur 1). Utredare på SBU bedömde efter relevansgranskning på abstraktsnivå att 61 publikationer kunde vara relevanta för frågan (se separat underlagsrapport, (7)). Sökningen i INAHTA:s databas genererade 46 träffar vilka alla inkluderades i svaret till TLV utan granskning av SBU. Handsökningen på hemsidor för HTA-organisationer resulterade i elva unika rapporter från CADTH som inte fångats av sökningen i INAHTA:s databas. Dessa rapporter inkluderades i SBU:s svar till TLV utan granskning av SBU. Slutligen inkluderade SBU ett potentiellt relevant vetenskapligt underlag som de själva tagit fram på uppdrag av Socialstyrelsen avseende effekten av Zolgensma.

Utredare på TLV bedömde efter relevansgranskning på fulltextnivå att 13 systematiska översikter uppfyllde urvalskriterierna. Publikationer som exkluderades efter fulltextläsning på grund av bristande relevans och uppgift om exklusionsskäl redovisas i *bilaga 1*. Två av de 13 systematiska översikter som uppfyllde urvalskriterierna bedömdes ha låg till måttlig risk för snedvridning.

Resultat och slutsatser från dessa två systematiska översikter redovisas nedan i text och tabell. Resultat och slutsatser från de systematiska översikter som bedömdes ha hög risk för snedvridning presenteras inte eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara hög. TLV:s bedömning av risk för snedvridning redovisas i *bilaga 2*.



Figur 1. Flödesschema för urvalsprocessen

J. Erdos och C. Wild, 2022

Den systematiska översikten av J. Erdos och C. Wild (9) inkluderar studier med minst tolv månaders uppföljningstid av patienter med spinal muskeltrofö (SMA) behandlade med Spinraza, Zolgensma eller med en kombination av dessa. Behandlingseffekten avseende överlevnad, motoriska effektmått och livskvalitet samt läkemedlens säkerhet utvärderades.

Resultat

Totalt inkluderades 22 studier. I 19 av dessa 22 studier bestod interventionen av behandling med Spinraza, i en av studierna användes Zolgensma och i två studier användes en kombination av dessa behandlingar. Spinraza är, till skillnad från Zolgensma, inte en ATMP utan tillhör en grupp läkemedel som kallas för antisens-oligonukleotider. Uppföljningstiden i studierna där behandlingen bestod av Spinraza varierade mellan 12 och 35 månader. I studien där patienterna erhållit Zolgensma var uppföljningsperioden 24 månader, och i de två studier där patienterna erhållit Spinraza och Zolgensma i kombination följdes patienterna upp i 19,2 månader respektive 5,2 år.

Behandling med Spinraza, Zolgensma eller en kombination av dessa resulterade i en förbättring av såväl motoriska effektmått som överlevnad hos patienter med SMA typ 1 (en svår form spinal muskeldystrofi som uppträder hos spädbarn). I studierna där Zolgensma användes (i monoterapi eller i kombination med Spinraza) överlevde samtliga patienter under hela uppföljningsperioden.

Evidensen för behandlingseffekt på andra typer av SMA var bristfällig. Livskvalitets-endpoints rapporterades dåligt. Biverkningar inträffade sällan hos patienter (oavsett SMA typ) med alla utvärderade läkemedel.

Författarnas slutsatser

Resultaten från inkluderade studier kunde inte jämföras då dessa är få och heterogena i design. Behandling med Spinraza, Zolgensma eller en kombination av dessa resulterade i en klar förbättring av såväl motoriska effektmått som överlevnad hos patienter med SMA typ 1 jämfört med sjukdomens naturliga obehandlade förlopp. Data tyder på fördelar med tidigt insättande av behandling hos barn med SMA typ 1, sålunda är screening av nyfödda av särskild vikt. Evidens för behandlingseffekt på andra typer av SMA är mindre övertygande. Data avseende behandlingseffekt på lång sikt är fortfarande bristfälliga. Osäkerheter kring behandlingseffekt på sjukdomsprogression över tid och kring varaktighet av klinisk nytta kvarstår. Periodisk bedömning av patientresultat under många år är av yttersta vikt för att kunna dra några slutsatser kring varaktighet i effekt.

L. Zhang et al., 2021

L. Zhang et al. (10) genomförde en systematisk översikt och meta-analys med syfte att systematiskt beskriva effekt och säkerhet av anti-BCMA (B-cell maturation antigen) CAR-T-terapi vid behandling av patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom. I meta-analysen utvärderades bland annat total svarsfrekvens (engelska: "Overall Response Rate", ORR), total överlevnad (engelska: "Overall Survival", OS) och progressionsfri överlevnad (engelska: "Progression-Free Survival", PFS). Meta-regression och subgruppsanalyser utfördes för att undersöka relevanta faktorer som kan påverka effekt och säkerhet av CAR-T-behandling.

Resultat

Totalt inkluderades 22 studier. Sammanslagen ORR från dessa studier var 85,5 procent med CAR-T-terapi. Genomsnittlig PFS var 14 månader och genomsnittlig OS var 24 månader. PFS och OS minskade över tid trots behandling med CAR-T-celler. Kaplan-Meier-uppskattning för PFS var 54,5 procent ett år efter behandling och 36,9 procent efter två år. Kaplan-Meier-uppskattning för OS var 81,2 procent ett år efter behandling och 39,1 procent efter två år.

Meta-regression på tillgängliga data visade på att parametern som med större sannolikhet kan påverka behandlingseffekt av CAR-T-terapi är den molekylära strukturen på CAR. Subgruppsanalyser visade att patienter behandlade med CAR-T-celler med två epitopbindande domäner har högre ORR och längre PFS än de som behandlades med CAR-T-celler med en enda epitopbindande domän. Bland patienterna behandlade med CAR-T-celler med en enda epitopbindande domän var ORR högre och PFS längre hos dem som fick CAR-T-celler med ett humant variabelt fragment i enkelkedja (engelska: "single-chain variable fragment", scFv) i sin domän (till skillnad från ett murint scFv).

Förutom den molekylära strukturen på CAR visade sig även antalet tidigare återfall i sjukdomen (definierat utifrån antalet behandlingslinjer patienterna genomgått)

samt patientens ålder påverka effekten av CAR-T-terapi. Högt antal återfall (≥ 6) samt högre ålder (≥ 60 år) var kopplad till lägre ORR.

Högt BCMA-uttryck på ytan av myelomcellerna vid baslinjen samt påvisade högrisk cytogenetiska förändringar påverkade inte behandlingseffekten. Däremot var PFS betydligt sämre hos patienter med sjukdom spridd utanför benmärgen än hos dem vars sjukdomen var avgränsad till benmärgen.

Allvarliga biverkningar inträffade i betydligt högre grad hos patienter behandlade med CAR-T-celler med två epitopbindande domäner. CAR-T-celler med en enda epitopbindande domän innehållande ett humant scFv hade den bästa säkerhetsprofilen. Patientens ålder påverkade incidensen av allvarliga biverkningar (en högre ålder, ≥ 60 år, var kopplad till en lägre incidens).

Författarnas slutsatser

Anti-BCMA CAR-T är en effektiv och säker behandling som möjliggör remission av recidiverande eller refraktärt multipelt myelom under en lång tidsperiod. Behandlingen kan förbättra prognosen för patienter med högrisk cytogenetiska avvikelser och tolereras väl av äldre patienter. Prognosen för patienter med spridd sjukdom förblir dålig. Data visar på fördelar med tidigt insättande av CAR-T-behandling. Dessutom har CAR-T-celler innehållande ett humant scFv i sin epitopbindande domän tydliga fördelar när man väger risk mot nytta jämfört med CAR-T-celler med ett murint scFv eller med två epitopbindande domäner.

Tabell 2. Sammanfattning systematiska översikter som bedömts ha låg till måttlig risk för snedvridning och vilka slutsatser som författarna dragit.

Artikel	Indikation	ATMP	Resultat	Författarnas slutsatser
J. Erdos och C. Wild "Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data", <i>Eur J Paediatr Neurol</i> , vol. 39, pp. 1-10, Jul 2022.	Spinal muskeltrofik (SMA)	Zolgensma	Förbättring av såväl motoriska effektmått som överlevnad hos patienter med SMA typ 1. I studierna där Zolgensma användes överlevde samtliga patienter under hela uppföljningsperioden.	Data tyder på fördelar med tidigt insättande av behandling hos barn med SMA typ 1, sålunda är screening av nyfödda av särskild vikt. Periodisk bedömning av patientresultat under många år är av yttersta vikt för att kunna dra några slutsatser kring varaktighet i effekt.
L. Zhang et al. "Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma", <i>Ann Med</i> , vol. 53, no. 1, pp. 1547-1559, Dec 2021.	Recidiverande/refraktärt multipelt myelom	anti-BCMA CAR-T-celler	Remission under en lång tidsperiod. Progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) minskade över tid trots behandling med CAR-T. Ett flertal parameter visades påverka storleken och varaktigheten av effekten.	Behandling med anti-BCMA CAR-T kan förbättra prognosen för patienter med högrisk cytogenetiska avvikelser. Data visar på fördelar med tidigt insättande av CAR-T-behandling, framförallt de innehållande ett humant variabelt fragment i enkelkedja (scFv).

2.4.2 TLV:s resonemang kring kunskapsläget

Underlaget för att utvärdera varaktighet i effekt för ATMP är mycket begränsat och heterogeniteten bland tillgängliga studier är stor vilket gör resultaten dem emellan svåra att jämföra. Respektive behandling i de ingående studierna i systematiska översikterna som beskrivs i *tabell 2* visar på en klar förbättring i effekt jämfört med respektive sjukdoms naturliga obehandlade förlopp. Studierna skiljer sig dock åt både med avseende på population och behandling såväl som exakta utfallsmått.

Utifrån detta begränsade underlag bedömer TLV att det inte är möjligt att genomföra någon analys av data och inte heller dra några generella slutsatser kring hur sannolikheten för att effekten av ATMP kvarstår över tid påverkas av tekniken terapin baseras på. Resultaten indikerar dock att ett flertal faktorer kan påverka storleken och varaktigheten av effekten.

2.5 Flera faktorer kan tänkas påverka varaktigheten i effekten för ATMP

I brist på sammanställd klinisk evidens kring hur länge effekten av olika typer av ATMP kan antas kvarstå har TLV, med syftet att öka förståelsen kring varaktigheten av effekten för ATMP, haft dialog med en referensgrupp från ATMP-gruppen på Läke-medelsverket samt ställt frågor till en expertpanel (se avsnitt 2.2). Frågorna rörde vilka parametrar som kan tänkas påverka varaktighet i effekt för ATMP och på vilket sätt.

De ATMP som TLV tidigare utvärderat är genterapier, med undantag för läkemedlet Alofisel, som är en cellterapi (tabell 1 avsnitt 1.2.3). Vidare avser samtliga pågående och planerade hälsoekonomiska bedömningar av ATMP läkemedel för genterapi. TLV valde därför att här fokusera på faktorer som kan tänkas påverka varaktighet i effekt för genterapier.

Genterapier är en mycket heterogen grupp av läkemedel vad gäller bland annat verkningsmekanismer, metoder som används för överföring av önskade gener till målceller och tekniker dessa läkemedel bygger på.

Nedan följer en genomgång av faktorer som kan påverka varaktigheten i effekt och som de experter som TLV har varit i kontakt med har lyft fram. Dessa olika faktorer illustreras med exempel från tidigare utredningar. Synpunkter från referensgruppen från ATMP-gruppen på Läke-medelsverket som TLV haft dialog med har beaktats i redovisningen.

2.5.1 Verkningsmekanismer

Verkningsmekanismerna för genterapi är komplexa och involverar flera olika faktorer. Vid genterapi förs gener in i ett urval av patientens celler (målceller) för att uppnå en terapeutisk effekt genom att exempelvis kompensera för en defekt gen, reparera en skadad gen eller ge cellen en ny funktion.

Vissa genterapier, såsom Luxturna, Zolgensma och Libmeldy, verkar genom att en frisk gen förs in i målceller hos patienter med en medfödd sjukdom som beror på en genförändring som orsakar brist på ett visst protein. Genom att tillföra en frisk gen kan behandlade celler återfå förmågan att tillverka det protein som saknas eller är bristfälligt.

I andra fall, såsom Zynteglo, kan en ny, modifierad gen föras in i målcellerna. Den nya genen ska ge dessa celler förmågan att tillverka ett modifierat protein som ska kompensera för de effekter som det avsaknade eller bristfälliga proteinet framkallar.

Andra genterapier, såsom Yescarta, Kymriah, Abecma och Tecartus, verkar genom att en ny gen för ett artificiellt protein förs in i målceller för att ge dessa celler en ny funktion. I dessa fall modifieras T-lymfocyter från patienter med blodcancer till att uttrycka ett artificiellt protein, en så kallad chimärisk antigenreceptor (CAR), som gör det möjligt för dessa förändrade T-lymfocyter (som då benämns CAR-T-celler) att känna igen och eliminera såväl normala som maligna B-lymfocyter. Även om CAR-T-cellsterapier verkar på liknande sätt så är de olika CAR-varianterna anpassade för att känna igen olika molekyler på B-lymfocyter (i nämnda fall CD19 eller BCMA) och fungerar med hjälp av olika samstimulerande T-cellsproteiner (exempelvis CD28, CD137 och CD3-zeta) vilket kan tänkas kunna leda till olika utfall och varaktighet i effekt.

Flera kliniska prövningar pågår också där genomredigering med till exempel gensaxen CRISPR/Cas9 används för att inaktivera skadliga gener eller att reparera muterade gener, men inget läkemedel med denna mekanism är ännu godkänt.

Då genterapier verkar på olika sätt på cellulär och molekylär nivå för att förändra genuttryck, är det rimligt att anta att varaktigheten i effekt av en genterapi kan relateras till läkemedlets specifika verkningsmekanism. Även proteinets struktur och proteinets betydelse i interaktion med andra proteiner kan tänkas vara av betydelse för utfallet. Målcellernas egenskaper, exempelvis celldelningshastighet och cellomsättning i målorganet, kan också ha en betydelse för effektens varaktighet.

2.5.2 *In vivo* versus *ex vivo* genöverföring

I princip är det två huvudmetoder som kan användas för överföring av önskade gener till målceller: *ex vivo* respektive *in vivo*. *Ex vivo* metoden består av att målcellerna tas ut från patienten och att önskade gener i ett laboratorium överförs till cellerna innan dessa återinförs i patienten. Genterapi *ex vivo* kan av uppenbara skäl endast appliceras på vissa celltyper, vilket begränsar dess användningsområde. Benmärgsceller och cirkulerande immunceller är målceller som ofta används för *ex vivo* genterapi. *In vivo* metoden innefattar administrering av en vektor med de önskade generna direkt till patienten så att den når de celler som ska behandlas. Överföring av önskade gener till målcellerna sker inuti patientens kropp.

Yescarta, Kymriah, Abecma, Tecartus är exempel av genterapier där genöverföring till målcellerna sker *ex vivo*. I dessa fall är målcellerna T-lymfocyter.

Tillverkningsprocessen börjar med att patienten genomgår så kallad leukaferes, en metod där en viss typ av T-lymfocyter sorteras fram från patientens blod. Isolerade T-lymfocyter genmodifieras för att uttrycka CAR och expanderas (multipliceras till ett stort antal) innan de återförs till patienten. De genmodifierade T-lymfocyterna kan då utöva sin terapeutiska effekt på maligna B-lymfocyter.

Tillverkningsprocessen är komplex och innebär många steg. Skillnader i tillverkning av olika CAR-T-celler kan tänkas påverka dess terapeutiska effekt och därmed varaktigheten av den kliniska nyttan.

Zynteglo och Libmeldy är andra exempel på genterapier där genöverföring till målcellerna sker *ex vivo*. I dessa fall är dock målcellerna hematopoetiska stam- och progenitorceller, vilka är omogna benmärgsceller ur vilka alla blodceller härstammar. För att hematopoetiska stam- och progenitorceller ska kunna samlas in behöver dessa först mobiliseras från benmärgen till blodet. Detta görs genom att förbehandla patienter med läkemedel som stimulerar stamcellsmobilisering, exempelvis läkemedel som innehåller tillväxtfaktorn G-CSF. Därefter genomgår patienten en så kallad aferes, en metod där stamcellerna samlas in från blodet. De isolerade stamcellerna kan då behandlas till att uttrycka den terapeutiska genen innan de återförs till patienten.

De genmodifierade stamceller som utgör Libmeldy behöver, till skillnad från CAR-T-cellerna, distribueras från blodbanan, passera blod-hjärnbarriären till hjärnan och implanteras som immunceller i nervsystemet innan kan utöva sin terapeutiska effekt. Väl på plats kan dessa immunceller sedan producera och utsöndra funktionellt ARSA-enzym (proteinet vars brist orsakar metakromatisk leukodystrofi hos patienter aktuella för behandling med Libmeldy). Vid behandling med Zynteglo behöver de genmodifierade stamcellerna leta sig in i benmärgen och där utvecklas till röda blodkroppar. Dessa röda blodkroppar kommer då innehålla ett funktionellt β -globinprotein (en modifierad version av det protein vars brist orsakar β -talassemi).

Luxturna och Zolgensma är exempel på genterapier där genöverföring till målcellerna sker *in vivo*. En utmaning med *in vivo* metoden ligger i att få in läkemedlet på rätt ställe och i tillräckliga mängder. Luxturna injiceras direkt i patientens näthinna efter glaskroppskirurgi. Den önskade genen, en frisk kopia av genen *RPE65* (vilken är förändrad hos patienter aktuella för behandling med Luxturna), förs då till viabla näthinneceller i området runt injektionsstället. Dessa genmodifierade näthinneceller kan då producera funktionellt RPE65-enzym. Även om genuttrycket som uppnås efter en engångsbehandling är tillräckligt för att en klinisk relevant effekt ska åstadkommas, så är volymen av läkemedlet som kan administreras en begränsande faktor. De näthinneceller som ligger utanför det behandlade området, och därmed inte genmodifieras, kommer att progressivt fortsätta försämrans och dö i enlighet med sjukdomens naturlförlopp vilket kan tänkas påverka varaktighet av den kliniska nyttan läkemedlet ger.

Till skillnad från Luxturna administreras inte Zolgensma i området där målcellerna finns. Zolgensma ges som en intravenös infusion. Läkemedlet behöver sedan distribueras från den systemiska cirkulationen in i vävnaderna, inklusive in i det centrala nervsystemet. När det når nervcellerna förs den önskade genen, *SMN1*-

genen, in i dessa celler vilket möjliggör produktion av funktionellt SMN-protein (proteinet som är bristfälligt hos patienter med spinal muskelatrofi). För Zolgensma bestäms dosen av läkemedel som är nödvändig för att uppnå en klinisk relevant effekt av patientens kroppsvikt. Då Zolgensma administreras intravenöst finns risk för immunologiska reaktioner mot framför allt viruskapslarna. Ju högre mängd vektorer (uttryckt som vektorgenom per kilogram kroppsvikt) som administreras desto större risk för immunologisk reaktion. Mängden vektorer som kan administreras vid en engångsbehandling är därmed begränsad, vilket kan tänkas kunna påverka andelen nervceller som sedan uttrycker den terapeutiska genen och varaktigheten av den kliniska nyttan läkemedlet ger.

2.5.3 Vektorer för genöverföring

För att överföra terapeutiska gener till målceller används så kallade vektorer, bärare som transporterar det genetiska materialet in i de celler vars gener man vill förändra. Virus har en naturlig förmåga att leverera genetiskt material till celler, och därför används dessa vanligen som vektorer för genöverföring. Överföring av gener med hjälp av virala vektorer kallas transduktion. Vanliga virala vektorer vid genterapi är retrovirusvektorer, lentivirusvektorer och adeno-associerade virusvektorer.

Retrovirusvektorer

Retrovirus är RNA-virus som kan inkorporera sitt genetiska material i värdcellernas kromosomer. När dess genom väl har integrerats i cellens kromosomer överförs det passivt till nya celler under celdelningen, vilket kan tänkas kunna leda till långvarigt uttryck av den terapeutiska genen. Var i värdcellernas kromosomer generna fogas in beror på slumpen, även om det finns positioner där de har en större tendens att hamna. En möjlig risk med retrovirusvektorer är därmed att integrationen av transfererade gener sker på en position i värdcellernas kromosomer där de kan störa värdcellernas egna gener, vilket kan tänkas kunna påverka läkemedlets långsiktiga nytta och säkerhet. Skulle integrationen av transfererade gener störa exempelvis de av värdcellens gener som kontrollerar celltillväxt så skulle detta potentiellt efter en viss tid kunna ge upphov till maligniteter. Retrovirus har inte förmågan att föra in sitt genetiska material igenom värdcellens kärnmembran och kan därför endast transducera celler som är i delningsstadiet (eftersom cellkärnan då blir tillgänglig när kärnmembranet bryts ned). Därför har retrovirusvektorer vissa begränsningar när de används i genterapi. Yescarta och Tecartus är två exempel på läkemedel som baseras på retrovirusvektorer (MSCV-baserade vektorer).

Lentivirusvektorer

Lentivirus är en typ av komplexa retrovirus, och liksom hos enkla retrovirus är det genetiska materialet RNA. Lentivirus har dock förmågan att föra in sitt genetiska material i cellkärnan genom värdcellens kärnmembran och kan därför transduceras till både celler i delningsstadiet och till icke delande celler. I likhet med enkla retrovirus integreras det genetiska materialet som transduceras av lentivirus i värdcellernas kromosomer. Risk för uppkomst av mutationer ledande till malignitet vid integration av den terapeutiska genen är dock lägre med lentivirus. Exempel på läkemedel som baseras på lentivirusvektorer (HIV-1-baserade vektorer) är Kymriah, Zynteglo, Libmeldy och Abecma.

Adeno-associerade virusvektorer

Adeno-associerade virus är små virus med DNA som genetiskt material. Adeno-associerade virus är dependoparvovirus vilket innebär att de saknar de väsentliga gener som behövs för replikering av genomet. De är därför beroende av medhjälpvirus, oftast adenovirus, som kan hjälpa dem att slutföra sin livscykel. Adeno-associerade virus ger inte upphov till kliniska sjukdomssymptom, är generellt sett mindre känsliga för omgivningsfaktorer än retrovirus och lentivirus, har lägre mutationsfrekvens och har lägre risk än retrovirus och lentivirus för att orsaka en immunologisk reaktion. Detta gör adeno-associerade virusvektorer till lämpliga virala vektorer för *in vivo* genöverföring. Trots att adeno-associerade virus har lägre risk att ge en immunologisk reaktion än retrovirus och lentivirus, så är risken för en reaktion ändå relativt hög på grund av att de ges *in vivo* och att viruskapslarna följer med i behandlingen. Särskilt om de ges intravenöst ger detta ofta upphov till diverse immunrelaterade biverkningar såsom leverpåverkan, trombocytopeni med mera. För att dämpa den immunologiska responsen mot virusets kapsel och därmed minimera risken för immunrelaterade biverkningar rekommenderas behandling med kortikosteroider (prednisolon eller motsvarande) före och efter administrering av adeno-associerade virusvektorer.

Till skillnad från retrovirus och lentivirus så integreras vanligtvis inte adenovirusets gener i värdcellernas kromosomer, utan ligger som ett extrakromosomalt DNA-element (så kallad episom) i cellkärnan. Instruktionerna i sådant DNA används för att producera proteiner, precis som kromosomala gener. Den enda skillnaden är att detta DNA inte replikeras vid celledelning vilket betyder att dotter-cellerna till den cellen inte kommer att ha den extra genen. I delande celler blir resultatet att vektorns genom gradvis minskar som resultat av cellproliferation och därmed även det transgena uttrycket. Men om målcellerna är icke-delande celler eller långsamt delande celler så späds inte genen ut på samma sätt och skulle kunna förväntas kvarstå stabilt under hela cellernas livstid. Luxturna och Zolgensma är exempel på genterapier som baseras på adeno-associerade virusvektorer (AAV-2 respektive AAV-9).

2.5.4 Framtagande av virusvektorer

Vektorer som baseras på samma typ av virus finns i olika varianter beroende på vilka specifika genetiska och molekylära modifieringar som gjorts under framtagande av varje enskild vektor. Sådana modifieringar påverkar virusvektorns risk för att framkalla immunrespons, dess målspecificitet, genöverföringseffektivitet samt hur effektivt den terapeutiska genen uttrycks. Förutom typ av virus som vektorn baseras på, kan därför även långvarig effekt av en genterapi tänkas bero på själva processen för framtagande av virusvektorn, under vilken ett flertal genetiska och molekylära modifieringar görs.

Ett exempel på att varaktighet i effekt mellan olika genterapier som baseras på samma typ av virusvektor kan skilja sig åt är genterapier där AAV2 (adeno-associated virus serotype 2)-vektorer har använts för att leverera en frisk kopia av genen *RPE65* till patienter med hereditär retinaldystrofi, såsom Luxturna. Vid TLV:s senaste hälsoekonomiska bedömning av Luxturna (11) konstaterade TLV att det finns robust evidens från kliniska studier att effekten av Luxturna är varaktig under åtminstone fyra år efter administrering. Däremot visar data från en annan

studie där patienter behandlades med en annan AAV2-vektorvariant innehållande genen *RPE65* att den initiala förbättring som ses efter behandling avtar sex till tolv månader efter administrering (12).

2.5.5 Sjukdomsmekanismer

Förutom de tekniker som genterapier baseras på, så kan ett flertal andra faktorer tänkas påverka effekten av dessa läkemedel. Varaktighet i effekten för genterapierna kan, enligt tillfrågade experter, framför allt påverkas av vilken sjukdom som behandlas och vilka förutsättningar den enskilda patienten har (vilka gener som är förändrade och hur, patientkaraktäristika såsom kön och ålder, andra genetiska faktorer, stadiet i sjukdomsförloppet patienten befinner sig i, organfunktion, samsjukligheter, med mera).

De flesta ATMP som hittills utvärderats av TLV är antingen genterapier för så kallade monogena sjukdomar eller genterapier för behandling av hematologiska maligniteter.

En monogen sjukdom är en ärftlig sjukdom orsakad av en eller flera mutationer i en enda gen. Symptomen beror på vilken gen som är förändrad, typ av mutation/-er, om det bristfälliga proteinet tillverkas felaktigt eller inte tillverkas alls, vilken funktion proteinet har och var i kroppen det är aktivt. Det finns tusentals olika monogena sjukdomar. Generellt sett är de ovanliga och ofta allvarliga. Hereditär retinaldystrofi och spinal muskelatrofi är exempel på monogena sjukdomar.

Den medfödda genetiska defekten vid en monogen sjukdom kvarstår konstant över tid, det vill säga att ingenting rörande själva sjukdomsmekanismen förväntas förändras under en livstid. Vid de monogena sjukdomarna finns det därmed sannolikt stor möjlighet att med genterapi gå in och korrigera/ kompensera för den felaktiga genen. Av samma anledning är varaktigheten av det terapeutiska genuttrycket en betydelsefull egenskap för att uppnå en potentiellt livslång effekt. En livslång effekt kräver ett livslångt genuttryck vid behandling av monogena sjukdomar.

Symtomen progredierar vanligen som ett resultat av ackumulerade skador och komplikationer till följd av det bristfälliga proteinet. Tidpunkten för när behandlingen ges samt antalet målceller som behandlas är av stor vikt för den potentiella livslånga nyttan. Ju tidigare behandlingen sätts in och ju större antal målceller som uttrycker den terapeutiska genen, desto större är sannolikhet för en klinisk nytta som kvarstår över tid.

Hematologiska maligniteter såsom leukemi och myelom har mer komplexa sjukdomsmekanismer. Oftast är det inte bara en gen som det är fel på och som kan korrigeras, och dessutom är själva sjukdomen inte statisk utan ändrar karaktär över tid. Cancercellerna kan bland annat aktivera olika mekanismer för att förbättra sin förmåga att undgå världens immunförsvar, till exempel genom att nedreglera antigener som känns igen av cellulär immunitet. Hematologiska cancerceller kan även exempelvis modulera benmärgens mikromiljö för att främja okontrollerad tumörproliferation, förhindra programmerad celledöd och ytterligare hämma antitumörimmunitet. Det är fortfarande oklart hur länge CAR T-celler finns kvar i

kroppen och kan bekämpa tumörceller. Att cancercellerna förändras över tid kan leda till att genterapi tappas sin kliniska effekt även om CAR T-cellerna fortfarande finns kvar i kroppen och uttrycker den terapeutiska genen.

Vid behandling av hematologiska maligniteter med genterapi kan dock ett kortvarigt/ övergående genuttryck vara tillräckligt för att sjukdomen ska gå i remission. Om patienter inte haft mätbar sjukdom efter några år kan det indikera att patienterna kommer ha en mycket lång effekt av behandlingen. Om effekten kan bli livslång eller inte varierar dock mellan olika hematologiska maligniteter. För vissa, till exempel högmaligna B-cellslymfom, är det ovanligt med sena återfall medan det vid till exempel myelom ses sena återfall hos patienter som inte haft mätbar sjukdom på flera år.

2.6 Avslutande reflektioner och nästa steg

En ökad kunskap om varaktighet i effekt av ATMP är mycket angelägen för att kunna göra rätt bedömningar och tillgängliggöra de mest effektiva läkemedlen när de får marknadsgodkännande. Utredningen visar dock att kunskapsläget fortfarande är mycket begränsat och otillräckligt för att dra generella slutsatser om varaktighet i effekt för ATMP grundat på vilken teknik som behandlingarna baseras på. Utredningen har således inte bidragit till att minska osäkerheter i antaganden kring varaktighet i effekt i TLV:s framtida hälsoekonomiska bedömningar. Osäkerheter kopplade till varaktighet i effekt kommer fortsätta vara höga fram tills dess att det finns mer kunskap på området.

Utredningen indikerar också att, förutom de tekniker ATMP baseras på, kan ett flertal faktorer tänkas påverka varaktighet i effekt för ATMP. Vidare indikerar utredningen att det troligtvis återstår många år tills dess att generella antaganden kring varaktighet i effekt för ATMP kommer att kunna göras och nyttjas inom ramen för hälsoekonomiska utvärderingar.

Med bakgrund av detta konstaterar TLV att:

Det är fortsatt mycket angeläget att användning och effekt av ATMP följs upp

Tillgången på evidens påverkar TLV:s hälsoekonomiska bedömningar. TLV konstaterar att det kommer vara fortsatt mycket angeläget att det genereras och tillgängliggörs evidens kring effekten av ATMP både från kliniska studier och från klinisk vardag (*real world evidence*, RWE) kring varaktighet i effekt för ATMP. TLV har ett pågående arbete att undersöka möjligheten att använda data från läkemedelsanvändning i klinisk vardag för att förbättra möjligheterna till uppföljning av läkemedel³. Syftet är att utveckla verktyg och metoder för att kunna systematisera och analysera data i större utsträckning och fortsätta utvecklingen av verktyg för att kommunicera resultaten av analyserna. Vidare bedömer TLV att möjligheten att få tillgång till data om användning av rekvisitionsläkemedel på individnivå behöver utvecklas. Här har både Socialstyrelsen och regeringen viktiga roller där flera viktiga utredningar pågår^{4,5}.

³ <https://www.esv.se/statsliggaren/regleringsbrev/?RBID=23401>

⁴ <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2022/05/dir.-202241>

⁵ <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2023/04/dir.-202348>

Sannolikhetsviktad ICER kan fortfarande vara en lämplig metod för att hantera osäkerheter kring hur varaktig effekten är

Som redogjorts för i avsnitt 2.1.1 har TLV i tidigare uppdrag föreslagit en metod för att beräkna ICER för ATMP som bygger på att man antar vad den årliga sannolikheten är för att effekten försvinner, samt om den ökar eller minskar med tiden. Detta är ett alternativ till den traditionella metoden där man i stället antar att effekten kvarstår ett visst antal år, till exempel 15 år, och att det inte finns någon risk att effekten försvinner innan dess. Båda metoderna förutsätter alltså någon typ av antagande om effektens varaktighet. Att kunskapssammanställningen nu visar att det inte går att dra generella slutsatser kring hur länge effekten kan antas kvarstå för olika typer av ATMP, snarast stärker argumenten för metoden med sannolikhetsviktning. När läkemedlet är nytt finns det förhoppningsvis data från några års användning som kan utnyttjas för att få en första skattning av den årliga sannolikheten att effekten avtar. För den traditionella metoden, med effektduration ett givet antal år, dröjer det längre tid innan data kan bekräfta eller förkasta antagandet som gjorts.

I kapitel 4 redovisar TLV arbetet med utveckling av ett simuleringsverktyg där metoden för sannolikhetsviktad ICER används i samband med att kunna utvärdera hur betalningsmodeller påverkar kostnadseffektiviteten av en ATMP.

Samtidigt, vilket även har konstaterats i TLV:s redovisning av tidigare uppdrag (1), är det även fortsatt viktigt att vidareutveckla sätt för att på ett pedagogiskt sätt belysa vilka osäkerheter som finns i en hälsoekonomisk bedömning.

Betalningsmodeller bör vidareutvecklas och prövas

Som TLV har konstaterat i tidigare arbeten kan utfallsbaserade betalningsmodeller, där betalningen beror på faktiska utfall, vara en möjlig lösning för att reducera risken för att kostnaden för ett ATMP blir för hög i förhållande till den faktiska hälsovinsten när det används i klinisk vardag. Det finns dock många praktiska utmaningar med implementering kring dessa vilka TLV tidigare har belyst – framför allt gällande utvärdering av lämpliga utfallsmått och möjlighet till uppföljning av dessa.

I kapitel 3 i denna rapport har TLV utrett hur strukturer för nationell samverkan kring betalningsmodeller kan se ut och vilken roll TLV kan ha i en sådan samverkan. Fokus har både varit hur TLV kan bidra i detta arbete samt på att ta fram en möjlig metod för uppföljning av sådana modeller.

3 Om nationell samverkan kring betalningsmodeller

I detta kapitel redovisas TLV:s förslag på hur nationella strukturer för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan utvecklas. Analyserna bygger vidare på TLV:s tidigare utredningar om betalningsmodeller för gen- och cellterapi (ATMP). Likte de tidigare utredningarna har fokus varit på ATMP och utfallsbaserade betalningsmodeller, men slutsatserna och resultaten av analyserna ska även kunna appliceras på andra typer av klinikläkemedel och andra sorters betalningsmodeller.

TLV kan konstatera att det finns utrymme för en utveckling av dagens nationella strukturer för samverkan, som kan bidra till stärkta möjligheter för användning av utvecklade betalningsmodeller och ger i detta kapitel några förslag på hur detta kan åstadkommas. Ett förslag handlar om hur TLV:s instruktion kan ändras, i syfte att myndigheten ska få en tydlig befogenhet att bistå regionerna och företagen vid utformningen av avtal baserade på betalningsmodeller. Ett annat förslag handlar om på vilket sätt som TLV kan bistå förhandlande parter avseende utformning och utvärdering av betalningsmodeller; de exakta arbetssätten behöver utvecklas genom att i faktiska ärenden prova sig fram i samverkan mellan TLV, regioner och företag.

Kapitlet innehåller även TLV:s analyser av hur uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller kan göras på gruppnivå i stället för individnivå. Detta kan vara ett sätt att komma runt utmaningar kopplat till patientsekretess, utmaningar som framför allt uppstår i situationer där det endast är ett fåtal patienter som får det aktuella läkemedlet.

Avslutningsvis för TLV ett resonemang kring ett antal bredare och strukturella utmaningar som begränsar användningen av utfallsbaserade betalningsmodeller och vars lösningar som TLV inte förfogar över.

3.1 Förhandling om avtal är en del av regionernas nationella samverkan

3.1.1 TLV har tidigare beskrivit möjligheter och utmaningar med olika typer av betalningsmodeller

En betalningsmodell är en överenskommelse mellan betalaren och företaget om att göra behandlingen tillgänglig under bestämda villkor. Överenskommelsen, som regleras i ett avtal, kan innebära att betalningen för ett läkemedel inte är en konstant summa per förpackning utan varierar beroende på patient, indikation, köpt volym, hälsoutfall eller något annat. En enklare form av avtal, som också är

den mest vanligt förekommande, är när betalaren och företaget kommer överens om en procentuell återbäring i form av en rak återbäring för kostnaden för läkemedlet.

Användning av olika betalningsmodeller kan öka möjligheterna för att viktiga läkemedel tillgängliggörs till patienter. Beroende på utformning kan modellen bidra till att hantera osäkerhet om kostnadseffektivitet, variation mellan olika patientgrupper i till exempel hälsovinst, eller budgeteffekt. Vilken betalningsmodell som är användbar är situationsberoende – vilken utmaning eller risk behöver lösas i den aktuella situationen? En utfallsbaserad betalningsmodell innebär att betalningen för ett läkemedel villkoras till ett utfall som realiserar först en tid efter påbörjad eller genomförd behandling. Ett exempel på utfall är storleken på hälsovinsten i form av överlevnad. Utfallsbaserade betalningsmodeller har således potential att minska risken för att betalaren (i detta fall det offentliga) betalar ett pris för läkemedlet som inte går att motivera utifrån den hälsovinst som behandlingen genererar.

I en tidigare rapport redovisade TLV olika typer av betalningsmodeller, vilka osäkerheter dessa kan hantera, förutsättningar för användning samt på vilket sätt de kan bidra till tillgängliggörande av gen- och cellterapi (ATMP)(2). En av slutsatserna var att just utfallsbaserade betalningsmodeller med delbetalning och en relativt lång uppföljningstid har potential att hantera flera av de utmaningar som är förknippade med mycket dyra engångsbehandlingar med stor osäkerhet kring hur länge effekten kvarstår, så som ATMP. Genom att inte betala hela beloppet i samband med att behandlingen genomförs, minskar betalarens risk för att kostnaden för behandlingen blir högre än vad som kan motiveras utifrån det faktiska hälsoutfallet. Givet de höga kostnader som många av dessa läkemedel är förknippade med, löser dock inte dessa modeller en eventuell budgetproblematik – om läkemedlet visar sig ha den effekt som förväntas kommer det offentliga att betala för hela värdet av behandlingen och därmed få en stor kostnad. I rapporten belystes även att det finns flertalet utmaningar med användning av utfallsbaserade betalningsmodeller, inte minst de begränsade möjligheterna att följa upp patienters användning och utfall av en viss behandling.

3.1.2 I dagens struktur för nationell samverkan har NT-rådet regionernas mandat att inleda förhandlingar för klinikläkemedel

Sveriges regioner har budget- och finansieringsansvar för klinikläkemedel. Grunden för nationell samverkan kring klinikläkemedel är processen för nationellt ordnat införande, vilken syftar till en jämlik och rättvis tillgång till läkemedel och effektiv användning av samhällets resurser.

I TLV:s instruktion framgår att TLV ska utföra hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel och medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekvideras till slutenvården eller upphandlas av regionerna. NT-rådet har mandat från regionerna att välja ut vilka läkemedel som TLV ska genomföra en hälsoekonomisk bedömning av. NT-rådets val grundar sig på om läkemedel har en potentiellt stor inverkan på vården, om det är avsett för tillstånd med hög svårighetsgrad, och om det är angeläget med en jämlik hantering i landet(13).

Om NT-rådet, baserat på TLV:s hälsoekonomiska bedömning, anser att en behandling inte kan anses vara kostnadseffektiv till det pris som företaget har angivit kan rådet ge regionernas förhandlingsfunktion i uppdrag att inleda förhandlingar med företaget. Beslutet att inleda förhandlingar vägleds av om NT-rådet bedömer att den kliniska nyttan av läkemedlet är relevant och att det finns förutsättningar att förhandlingar kan leda till att kostnadseffektivitet uppnås. TLV:s hälsoekonomiska bedömning används som ett kunskapsunderlag i förhandlingarna, men TLV har ingen roll i själva förhandlingarna.

Efter att den regiongemensamma förhandlingsfunktionen och företaget har förhandlat fram avtalsvillkor tecknar i de flesta fall varje enskild region ett avtal med det aktuella företaget. Förhandlingarna handlar i de flesta fall om avtalsvillkor som innebär en rak procentuell rabatt i form av en återbäring som betalas tillbaka till regionerna i efterhand.

3.1.3 Flera ATMP har tillgängliggjorts i Sverige efter förhandlingar om avtal mellan regionerna och företagen

TLV har genomfört hälsoekonomiska bedömningar åt regionerna för tio stycken ATMP. Regionerna har hittills ingått avtal för sex av dessa ⁶. I samtliga dessa fall ger avtalen en kostnadsreducering som NT-rådet har bedömt vara tillräcklig för att kunna utfärda en positiv rekommendation till regionerna kring användning av de aktuella läkemedlen. Inget av avtalen baserar sig på en utfallsbaserad betalningsmodell. Ett av avtalen har kommit till stånd efter gemensam nordisk förhandling inom ramen för Nordiskt Läkemedelsforum (14).

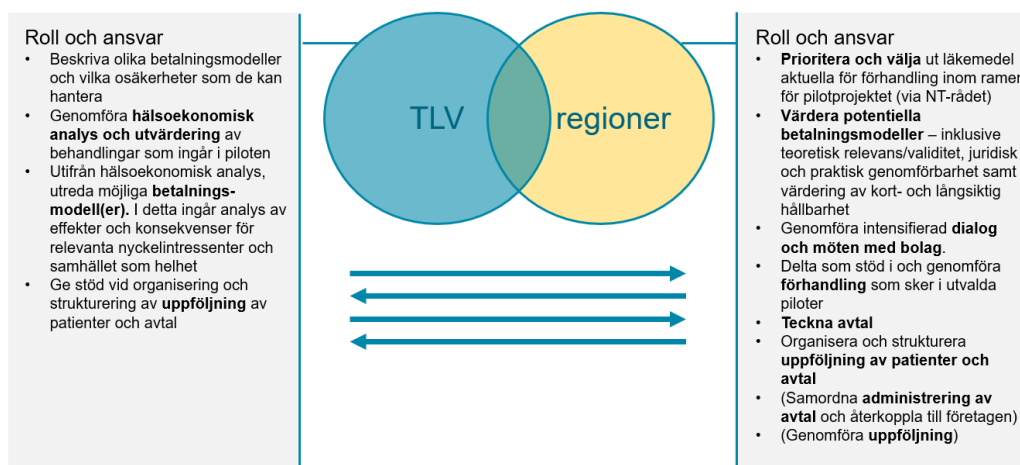
3.1.4 Regionerna och TLV har genomfört ett pilotprojekt för utveckling av utfallsbaserade betalningsmodell

SKR och regionerna har sedan 2020 ett pågående arbete för att utveckla nya betalningsmodeller för innovativa läkemedel. ⁷ Som en del av detta arbete genomfördes under åren 2021–2022 ett pilotprojekt med ambitionen att ta fram

⁶ För ett läkemedel har förhandlingar genomförts med företaget men har inte resulterat i något avtal. För ett läkemedel har NT-rådet valt att inte inleda förhandlingar. För två läkemedel har TLV ingen insyn i om det pågår eventuella förhandlingar.

⁷ Kongressbeslut om att SKR skulle initiera sådant arbete togs i november 2020 och är en del av SKRs inriktning 2020-2023. <https://skr.se/download/18.40c889381840e60521a92boe/1667895518106/ID20-23.pdf>

och implementera lämpliga utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP. Pilotprojektet genomfördes i samarbete med TLV, se Figur 2.



Figur 2. Roller och ansvar inom pilotprojektet

Ett läkemedel (Zolgensma) var föremål för en sådan pilot. Avtalsförhandlingarna mellan regionerna och företaget om en utfallsbaserad betalningsmodell för Zolgensma genomfördes efter att TLV hade avslutat den hälsoekonomiska bedömningen. TLV gjorde i detta fall inte någon utvärdering av hur föreslagen betalningsmodell skulle påverka kostnadseffektiviteten. Detta eftersom TLV gjorde bedömningen att myndigheten inte har stöd i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), OSF, att skydda uppgifter som inkommer till myndigheten i samband med förhandlingen.

Förhandlingarna inom pilotprojektet nådde inte fram till ett avtal som baserades på en utfallsbaserad betalningsmodell utan i stället tecknade regionerna och företaget ett avtal om en rak återbäring. Den främsta orsaken till att en överenskommelse om en utfallsbaserad modell inte nåddes var utmaningar med att dela individbaserade patientuppgifter mellan avtalsparterna och osäker tillgång till patientuppgifter om utfall i tillgängliga hälsodataregister(15).

3.1.5 Det nordiska samarbetet har underlättat regionernas arbete med tillgängliggörande av ATMP

Genom Nordiskt läkemedelsforum (NLF) samverkar SKR och regionerna med de norska och danska förhandlingsorganisationerna (Sykehusinnkjøp respektive Amgros). I april 2023 lanserades en ny strategi för denna samverkan för perioden 2023–2025 (16). En del i denna strategi handlar om samverkan kring förhandling och inköp av nya läkemedel. Här omnämns ATMP som ett särskilt fokusområde för vilket man avser att samarbeta kring förhandling i syfte att åstadkomma en mer effektiv dialog med företagen. Samarbetet inom NLF upplevs av SKR som positivt och värdeskapande och har bidragit till att hitta lösningar på utmaningar som är gemensamma för de nordiska länderna(17).

3.1.6 Tidigare slutsatser: utmaningar och förslag på hur arbetet med utfallsbaserade betalningsmodeller kan utvecklas

TLV har, inom ramen för de två tidigare regeringsuppdragen om att utreda möjliga utvecklade betalningsmodeller för ATMP, gjort flertalet analyser kopplat till utfallsbaserade betalningsmodeller (1, 2). I det första uppdraget analyserade TLV ändamålsenligheten och möjligheterna till användning av denna typ av betalningsmodeller samt tog fram en metod för att kunna utvärdera hur en utfallsbaserad betalningsmodell påverkar kostnadseffektiviteten. I det andra uppdraget utredde TLV vilken roll myndigheten kan ha i att stödja regionerna i förhandlingar avseende betalningsmodeller samt om ett sådant stöd är möjligt med dagens regelverk.

I rapporterna från de tidigare uppdragen pekade TLV ut några centrala områden som bör stärkas för att implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller ska vara möjlig. Dessa är:

- Uppföljning av användning av behandlingen och av relevanta utfallsmått.
- Förutsättningar för det offentliga att teckna avtal baserat på mer komplexa betalningsmodeller.
- Samverkan mellan regionerna kring förhandling, tecknande av avtal och uppföljning av betalningsmodeller.

TLV betonade även att en samsyn mellan regionerna i centrala frågor är en förutsättning för en utveckling inom förhandling om mer komplexa betalningsmodeller samt implementering och uppföljning av dessa.

För mer information om tidigare arbete och slutsatser hänvisar TLV till de publicerade rapporterna. I följande avsnitt beskriver TLV hur några av dessa områden har utretts vidare inom ramen för nuvarande uppdrag i syfte att utveckla den nationella samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller.

3.2 Syfte och målsättning med delprojektet

I det nuvarande regeringsuppdraget ska TLV utreda hur en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller kan se ut (18). Arbetet ska utgå från de förslag som myndigheten lämnat i sina tidigare rapporter.

TLV menar att en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller bör möjliggöra genomförande av förhandling och implementering och uppföljning av betalningsmodeller på ett ändamålsenligt och resurseffektivt arbetssätt. Detta är därför målsättningen för TLV:s utredning.

TLV har valt att genomföra analys och utvecklingsarbete inom tre områden:

- I. Utveckla på vilket sätt TLV kan bidra till det regiongemensamma arbetet avseende förhandling av betalningsmodeller för klinikläkemedel, genom att:
 - Ta fram ett förslag på ny text till TLV:s instruktion
 - Utveckla förslag på arbetssätt för TLV:s stöd till regionerna.
 Arbetet redovisas i avsnitt 3.3.

- II. Utredda möjligheten till uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller på gruppnivå i stället för individnivå, med hjälp av dataanalys och simuleringar.
Arbete redovisas i avsnitt 3.4.
- III. Fortsätta utvecklingen av simuleringsverktyget.
Arbetet redovisas i kapitel 4.

I följande avsnitt redovisas det arbete som har genomförts för varje område samt vilka resultat som utredningarna har utmynnat i.

TLV vill betona att, trots att utredningarna har haft fokus på ATMP och utfallsbaserade betalningsmodeller, kan flera av slutsatserna och resultaten även kunna appliceras på andra typer av klinikläkemedel och andra sorters betalningsmodeller.

3.3 TLV kan bidra till stärkta förutsättningar för förhandlingar om betalningsmodeller

I detta avsnitt redovisas TLV:s förslag på uppdatering av myndighetens instruktion, i syfte att myndigheten ska få en tydlig befogenhet att bistå regionerna och företagen vid utformningen av avtal baserade på betalningsmodeller. Dessutom ges förslag på sätt hur nuvarande process för hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel skulle kunna utvecklas om myndigheten ges möjlighet att stödja regionerna gällande framtagning och utvärdering av betalningsmodeller i ett enskilt ärende.

3.3.1 TLV har fortsatt utreda hur myndigheten kan bistå vid utformning och utvärdering av betalningsmodeller

TLV har tidigare beskrivit vilken roll myndigheten kan ha i att stödja regioner och företag i eventuella förhandlingar mellan regioner och företag kring utvecklade betalningsmodeller för klinikläkemedel, exempelvis ATMP. I samband med detta gjorde TLV även bedömningen att det inte är klart om en sådan roll ryms i TLV:s nuvarande instruktion. Därav framfördes skäl för att myndighetens uppdrag bör utökas till att även omfatta stöd till regionerna vid utformningen av avtalsvillkor i vissa situationer.

Ett utökat uppdrag för myndigheten skulle ge TLV bättre förutsättningar att ge såväl regionerna som företagen en bättre möjlighet att komma fram till en avtalslösning som är anpassad till förutsättningarna för ett specifikt läkemedel. En värdering av förslag på betalningsmodell skulle underlätta de slutliga förhandlingarna eftersom båda parter ges en utökad möjlighet att bedöma effekterna av betalningsmodellen och den slutliga kostnadseffektiviteten. Ett utökat uppdrag att bistå regionerna och företagen i sådant arbete, när det är motiverat, är därmed ett viktigt led i strävan mot en nationell struktur för samverkan kring utfallsbaserade betalningsmodeller.

Regeringen har ännu inte beslutat om att ändra TLV:s instruktion i detta avseende. TLV har därmed utrett hur myndighetens instruktion kan ändras, i syfte att

myndigheten ska få en tydlig befogenhet att bistå regionerna och företagen vid utformningen av de avtal som nu är i fråga.

I tillägg har TLV analyserat på vilket sätt som myndigheten kan bistå förhandlande parter vid förhandlingar om avtal baserat på betalningsmodeller. Förslagen baserar sig på lärdomar från TLV:s tidigare arbeten om betalningsmodeller, samt utifrån myndighetens erfarenhet med att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel.

3.3.2 TLV har tagit fram ett förslag på hur instruktionen kan ändras

Argumenten för behovet av en ändrad myndighetsinstruktion och således ett utökat uppdrag finns beskrivet i tidigare publicerad redovisning(1). Nedan redogörs för några viktiga principer och utgångspunkter som TLV har beaktat när förslaget på formuleringen av en ändrad instruktion har utvecklats.

I instruktionen behöver det framgå att TLV ska stödja regionerna och företagen i samband med förhandling av avtal *när behov finns*. Vissa betalningsmodeller, exempelvis utfallsbaserade sådana, är ofta förknippade med betydande transaktionskostnader. Att ingå avtal enligt denna modell är många gånger förknippat med svåra överväganden, som till exempel hur och när uppföljning ska ske och hur betalningsupplägget ska se ut. Beroende på vilka villkor och utfallsmått som parterna avtalat om kan också den efterföljande administrationen komma att bli komplex. Det kan med andra ord kräva ett betydande arbete för att få till stånd ett avtal som samtliga parter kan ställa sig bakom.

Den av TLV föreslagna ändring av instruktionen innebär en möjlighet för regionerna att få stöd av TLV generellt, det vill säga i samtliga fall då regionerna och företagen har för avsikt att ingå ett avtal baserat på en betalningsmodell. Uppdraget kommer dock att kräva resurser, vilket kan komma att påverka övriga delar av TLV:s verksamhet. Det bör därför vara TLV som i det enskilda ärendet avgör om det är möjligt att prioritera stödet i förhållande till annat. För att regleringen ska få ett praktiskt genomslag bör detta beslutas efter dialog med regionerna inom ramen för en utbyggd process, se avsnitt 3.3.3.

Enligt TLV:s mening bör myndighetens utökade uppdrag avgränsas till de läkemedel som bedöms utanför ramen för subventionering enligt lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., de så kallade klinikläkemedlen. Det kan finnas fördelar med att TLV bistår regionerna och företagen även i ärenden av annat slag, TLV har dock inte utrett behov och konsekvenser av ett ändrat uppdrag avseende detta. Hittills har samtliga av TLV utvärderade ATMP hanterats som klinikläkemedel.

Klinikläkemedel ges visserligen oftast i slutenvård, men de förekommer också i delar av öppenvården, främst inom den specialiserade öppenvården. Eftersom begreppet slutenvård är det som används idag (jfr 2 § första stycket åttonde strecksatsen i TLV:s instruktion) föreslår TLV ändå att uppdraget avgränsas till läkemedel som rekvireras till *slutenvården* eller upphandlas av regionerna.

Det finns ingen entydig definition av begreppet ”betalningsmodell”. TLV föreslår därför att detta definieras i förordningen som en situation där betalningen inte är en konstant summa per förpackning.

Sammanfattningsvis – TLV föreslår att myndighetens uppdrag utökas med uppgift att vid behov stödja regionerna och den som marknadsför ett läkemedel i samband med förhandling av avtal. Uppdraget bör inskränkas till avtal som rör läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna (klinikläkemedel).

Det verksamhetsområde som nu föreslås kan komma att innefatta behandling av kommersiellt känsliga uppgifter. Eftersom en sådan behandling enligt TLV:s bedömning inte skulle falla inom tillämpningsområdet för 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), OSL, 9 § offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), OSF, och punkt 138 i bilagan till OSF, förutsätter arbetssättet att regleringen av sekretessen ändras. TLV har den 28 augusti 2023 (TLV:s dnr 2496/2023) gjort en framställan om utökad sekretess. Den ändring i bilagan till OSF som där föreslås bedöms av TLV ge ett sekretesskydd även för uppgifter som kan förekomma i ärenden om framtagande och utvärdering av betalningsmodeller.

Författningsförslag	
TLV föreslår att 2 § förordningen (2007:1206) med instruktion för tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får följande lydelse.	
Nuvarande lydelse	Föreslagen lydelse
<p>2 § Myndigheten ska</p> <ul style="list-style-type: none"> - följa och analysera utvecklingen på läkemedels-, apoteks- och tandvårdsområdena och det medicintekniska området, - följa och analysera utvecklingen i andra länder och ta till vara erfarenheter därifrån, - jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet, - följa prisutvecklingen på läkemedelsområdet i ett internationellt perspektiv, - följa upp och utvärdera sina beslut och de föreskrifter som myndigheten beslutar, - informera berörda om sin verksamhet och om sina beslut om subventionering och prisreglering för varor som ingår i läkemedelsförmånerna, - informera berörda om sin verksamhet inom tandvårdsområdet och om sina beslut enligt 5 a §, och - utföra hälsoekonomiska bedömningar i fråga om läkemedel och medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekvideras till slutenvården eller upphandlas av regionerna. <p>Myndigheten ska följa och aktivt medverka i EU-arbete och annat internationellt samarbete inom myndighetens verksamhetsområde, i förekommande fall på instruktion från Regeringskansliet. Myndigheten ska hålla Regeringskansliet informerat om det arbete som myndigheten är engagerad i.</p>	<p>2 § Myndigheten ska</p> <ul style="list-style-type: none"> - följa och analysera utvecklingen på läkemedels-, apoteks- och tandvårdsområdena och det medicintekniska området, - följa och analysera utvecklingen i andra länder och ta till vara erfarenheter därifrån, - jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet, - följa prisutvecklingen på läkemedelsområdet i ett internationellt perspektiv, - följa upp och utvärdera sina beslut och de föreskrifter som myndigheten beslutar, - informera berörda om sin verksamhet och om sina beslut om subventionering och prisreglering för varor som ingår i läkemedelsförmånerna, - informera berörda om sin verksamhet inom tandvårdsområdet och om sina beslut enligt 5 a §, och - utföra hälsoekonomiska bedömningar i fråga om läkemedel och medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekvideras till slutenvården eller upphandlas av regionerna. <p><i>Myndigheten ska vid behov stödja regionerna och den som marknadsför ett läkemedel med framtagande och utvärdering av betalningsmodeller inför upprättande av avtal för läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som rekvideras till slutenvården eller upphandlas av regionerna. Med betalningsmodeller avses i denna förordning att betalningen inte är en konstant summa per förpackning.</i></p> <p>Myndigheten ska följa och aktivt medverka i EU-arbete och annat internationellt samarbete inom myndighetens verksamhetsområde, i förekommande fall på instruktion från Regeringskansliet. Myndigheten ska hålla Regeringskansliet informerat om det arbete som myndigheten är engagerad i.</p>

3.3.3 TLV har utvecklat förslag på arbetssätt för stöd till regionerna vid förhandling om avtal baserat på avtalsmodeller

Om myndigheten ges möjlighet att stödja regionerna gällande framtagning och utvärdering av betalningsmodeller i ett enskilt ärende (se avsnitt 3.3.2), behöver även nuvarande process för hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel utvecklas. Nedan ges en beskrivning av hur detta skulle kunna göras. Beskrivningen ska inte tolkas som ett färdigt förslag på process; formerna för hur TLV ska fullgöra sitt uppdrag behöver utformas i samverkan med regionerna och utifrån erfarenheter i konkreta ärenden.

Utredningen har till stor del fokus på utfallsbaserade betalningsmodeller och läkemedel av typen ATMP. TLV vill dock betona att förslagen om stöd till regioner och företag i samband med förhandlingar inte avgränsas till enbart dessa situationer. Givet de specifika utmaningar som är förknippade med ATMP samt komplexiteten i utfallsbaserade avtal är det dock i dessa situationer som behovet av ett gemensamt arbete mellan flera aktörer är som störst.

Utvecklade arbetssätt under respektive efter genomförande av den hälsoekonomiska utvärderingen

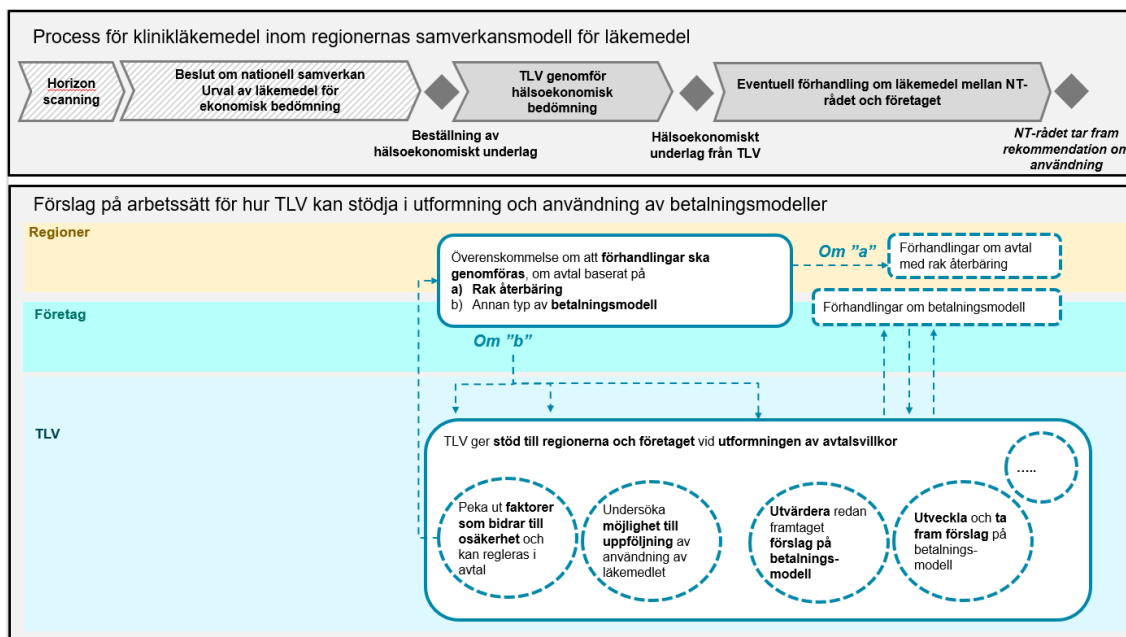
Enligt nuvarande process för ordnat införande av klinikläkemedel tar NT-rådet i regel beslut om huruvida de vill inleda avtalsförhandlingar med företag *efter* det att TLV har genomfört en hälsoekonomisk bedömning, se Figur 3. I de underlag som TLV tar fram redovisas vanligen hur kostnaden per vunnen nytta förändras om priset på läkemedlet ändras. Avtalsförhandlingen handlar sedan i de flesta fall om prisreduktioner i form av rak rabatt eller återbäring på det officiella pris som TLV har utvärderat. Den hälsoekonomiska bedömningen från TLV utgör således ett underlag för förhandlingen, men TLV ger i dagsläget inget faktiskt stöd under själva förhandlingarna.

När det gäller att utforska behov och förutsättningar för andra typer av betalningsmodeller – i synnerhet utfallsbaserade sådana – kan det dock finnas skäl att göra detta i ett tidigare skede och parallellt med den hälsoekonomiska bedömningen. Detta förutsätter dock att de förhandlande parterna tidigare än idag dels beslutar om huruvida de vill inleda förhandlingar överhuvudtaget, dels är tydliga med vilka typer av avtalsvillkor (betalningsmodeller) som de är intresserade av att diskutera.

Nedan beskriver TLV några komponenter som stödet från TLV i samband med framtagande och utvärdering av betalningsmodeller kan utgöras av. Dessa delas upp i (1) att TLV under tiden för den hälsoekonomiska utvärderingen undersöker ändamålsenlighet och möjlighet för olika betalningsmodeller, samt (2) att TLV efter genomförd hälsoekonomisk bedömning bistår i avtalsförhandlingarna mellan regionerna och företaget. Komponenterna är inte ömsesidigt uteslutande utan ska kunna kombineras utifrån behovet i det enskilda ärendet.

En viktig förutsättning för att TLV ska genomföra någon eller några av aktiviteterna nedan är att det finns ett ömsesidigt intresse mellan avtalsparterna (regionerna och

företaget) att förhandla kring en eventuell betalningsmodell. Detta gäller oavsett vilken typ av stöd som TLV ger och i vilket skede som stödet ges.



Figur 3. Beskrivning av process för klinikläkemedel samt komponenter i möjligt stöd från TLV i samband med utformning och användning av betalningsmodeller

Stöd från TLV under tiden för att den hälsoekonomiska bedömningen genomförs
TLV kan samtidigt med genomförandet av den hälsoekonomiska bedömningen utreda vilka typer av betalningsmodeller som kan vara relevanta att utforska i en senare avtalsförhandling.

TLV kan då till exempel:

- Peka ut vilka faktorer som bidrar till osäkerheter i resultaten av den hälsoekonomiska bedömningen och redogöra för om och hur dessa kan omhändertas med olika typer av betalningsmodeller
- Undersöka och redogöra för vilka möjligheter det finns för uppföljning av dels användning av läkemedlet dels behandlingseffekten, genom tillgängliga hälsodataregister eller kommande studier.

Resultaten kan kommuniceras till de förhandlande parterna och redovisas i samma kunskapsunderlag som den hälsoekonomiska bedömningen.

Jämfört med hur det fungerar idag skulle detta innebära att regionerna och företaget får ytterligare information som kan användas i samband med pris- och avtalsförhandlingar.

Stöd från TLV efter att den hälsoekonomiska bedömningen har genomförts

TLV kan även efter genomförande av den hälsoekonomiska bedömningen bistå regionerna och företaget i samband med avtalsförhandlingar avseende möjliga betalningsmodeller.

TLV kan då till exempel:

- Utvärdera på vilket sätt som de förhandlande parternas förslag på betalningsmodell hanterar de viktigaste osäkerheterna och påverkar kostnadseffektiviteten, med hjälp av företagets hälsoekonomiska modell eller TLV:s simuleringsverktyg.
- Ta fram förslag på betalningsmodell som de förhandlande parterna kan diskutera vidare

Detta stöd innebär således att TLV kan ge konkret stöd till avtalsparterna utifrån behovet i den aktuella förhandlingen.

Arbetsättet skulle inte kräva någon ändring av nuvarande process för TLV:s hälsoekonomiska bedömning. TLV:s resursprioritering av en beställning av kompletterad värdering av avtalsmodell från regionerna efter att den hälsoekonomiska bedömningen avslutats, kommer dock behöva vägas mot behovet av hälsoekonomiska bedömningar av andra ärenden eller annan verksamhet på myndigheten. Det finns därför även en risk att TLV:s möjlighet att avsätta handläggare till att bistå kommer påverka tidplanen för förhandlingar.

Inför fortsatt utveckling av arbetsätt

TLV kan således på olika sätt bistå med stöd avseende utformning och utvärdering av betalningsmodeller. Det finns olika för- och nackdelar med att prioritera att stödet ges under den hälsoekonomiska bedömningen respektive efter att denna är avslutad. Ett stöd under tiden för den hälsoekonomiska bedömningen ger de förhandlande parterna möjlighet att i ett tidigt stadium identifiera ärenden där det är relevant att utforska andra betalningsmodeller än rak återbäring och på så vis underlätta dessutom planeringen av framtida avtalsförhandlingar. Ett stöd som ges i samband med att förhandlingarna genomförs har i stället fördelen att det i högre utsträckning kan anpassas efter de behov som de förhandlande parterna har i den aktuella situationen.

TLV vill återigen betona att arbetsätten behöver utvecklas genom att i faktiska ärenden prova sig fram i samverkan mellan TLV, regioner och företag. De arbetsätt, processer och aktiviteter som utvecklas behöver vara lämpliga och tydliga för alla inblandade parter. I ett nästa steg behöver därför dessa arbetsätt prövas och utvärderas i samverkan med NT-rådet.

För att TLV ska ha kapacitet att bistå i aktiviteter i samband med avtalsförhandlingar, behöver TLV få ekonomiska medel som ger utrymme för detta. TLV har under de senaste åren haft utmaningar med att möta omfattningen av regionernas behov av hälsoekonomiska bedömningar av klinikläkemedel och handläggningstiderna för dessa har därför varit längre än vad som är önskvärt. Permanenta resurser är en förutsättning för långsiktig planering och utveckling av myndighetens verksamhet och ärendehandläggning.

3.3.4 TLV kan bidra i bredare utvecklingsarbete kring betalningsmodeller

Detta kapitel har hittills beskrivit vad som behöver utvecklas för att TLV ska kunna stödja användning av betalningsmodeller i enskilda ärenden. Inom ramen för

myndighetens grunduppdrag att medverka till en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning⁸ genomför TLV ytterligare utvecklingsarbete kring betalningsmodeller.

Ett exempel på ett bredare utvecklingsarbete är framtagning av det simuleringsverktyg som beskrivs senare i denna rapport (kapitel 4). Syftet med verktyget är att utvärdera vad effekten av att använda olika typer av utfallsbaserade betalningsmodeller är. Hur mycket minskar betalarens risk? Vad blir budgeteffekten av användning av olika modeller? I maj 2022 publicerade TLV en version av verktyget, främst avsett för att ge användaren en förståelse för vilka de mest avgörande faktorerna i en utfallsbaserad betalningsmodell är. I denna version var hälsotillstånden enkla och stiliserade. I den nya version av verktyget som beskrivs försöker TLV att möjliggöra en mer realistisk beskrivning av hälsotillstånd, så att verktyget kan användas vid utvärdering av betalningsmodeller för en faktisk behandling.

3.4 Uppföljning av utfall i en betalningsmodell kan utformas på olika sätt

I detta avsnitt redogör TLV för analyser avseende hur uppföljning på gruppnivå kan vara ett sätt att komma runt vissa utmaningar med patientsekretess som uppstår vid individbaserad uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller. Denna utmaning blir särskilt uttalad i situationer där det endast är ett fåtal patienter som får det aktuella läkemedlet.

3.4.1 En utfallsbaserad betalningsmodell kan bidra till att minska risken för både det offentliga och företaget

Som TLV redan har redogjort för kan det finnas flera olika syften med en betalningsmodell. Ett syfte kan vara att undvika en stor engångskostnad och därför dela upp betalningen över tid. Ett annat syfte kan vara att säkerställa att behandlingen är kostnadseffektiv på individ- eller populationsnivå. En utfallsbaserad betalningsmodell där storleken på betalningen beror på vilken effekt som uppnås kan minska risken för såväl det offentliga som det företag som tagit fram produkten, i synnerhet i de fall som det finns begränsad kunskap om den kliniska effekten av läkemedlet.

3.4.2 Patientsekretessen kan hindra användning av utfallsbaserade betalningsmodeller som baserar sig på utfall på individnivå

Användning av utfallsbaserade betalningsmodeller förutsätter att det går att följa upp dels vilka patienter som använder läkemedlet, dels det kliniska utfallet av läkemedlet (som betalningen är villkorad till). TLV har i flertalet rapporter påpekat vikten av inrapportering av data som möjliggör uppföljning av läkemedel – både gällande uppföljning av användning och av dess effekt på patienterna (4). När det gäller möjlighet att följa upp en patients utfall inom ramen för en utfallsbaserad betalningsmodell måste uppgifterna även kunna delas med de parter som har ingått avtalet.

⁸ 1 § förordningen (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Om det är få patienter som är aktuella för behandlingen kommer patientsekretessen begränsa möjligheterna att följa upp utfall på individnivå. I samband med att regionerna och företaget genomförde förhandling om en utfallsbaserad betalningsmodell för Zolgensma (se avsnitt 3.1.4), utforskade regionerna möjligheter till individbaserad uppföljning. Möjligheterna till att följa upp utfallet för varje patient och att betinga betalningen på samma utfall utreddes. På grund av sekretessregleringen kring känsliga patientdata på individnivå gick det inte att (i denna situation) landa i en överenskommelse om en utfallsbaserad betalningsmodell. I en rapport från Regionernas samverkansmodell för läkemedel beskrivs lärdomar från detta försök med fokus på uppföljning (15). En av slutsatserna var att patientsekretessen var ett problem för att betinga en betalning på varje individs kliniska utfall.

Ett alternativ till att följa upp utfallet för enskilda patienter som har fått en behandling är att följa upp hur väl behandlingen har fungerat för en grupp av patienter, hädanefter kallat gruppbaserad uppföljning. Detta har beskrivits tidigare (19). Uppföljning på gruppnivå kan därmed vara ett sätt att komma runt utmaningar med patientsekretessen som bland annat beror på de olika stora regionerna där en liten region riskerar att ha väldigt få patienter vilket kan leda till att känsliga personuppgifter kan röjas om varje region följs upp separat. Det är viktigt att påpeka att individdata fortfarande är nödvändigt för uppföljningen, men eftersom varje individ inte redovisas individuellt utan på gruppnivå minskar risken för att känsliga personuppgifter delas.

I följande avsnitt beskriver TLV på vilket sätt som gruppbaserad uppföljning kan bidra till att lösa vissa utmaningar med användning av utfallsbaserade betalningsmodeller, samt möjliga konsekvenser av tillämpningen.

3.4.3 Gruppbaserad uppföljning kan användas när effekten på gruppnivå är viktig att följa

Utfallsbaserade betalningsmodeller syftar till att hantera osäkerheten i effekt. Principen är att om effekten är god betalar betalaren (det offentliga) mer, och om effekten är sämre blir betalningen mindre.

Det finns olika sätt att hantera detta. Antingen avtalar parterna om att kostnaden ska bli rätt på individnivå, det vill säga att betalningen för en enskild patient betingas av just den individens hälsoutfall. Detta alternativ innebär att behandlingen för varje individ har samma kostnadseffektivitet. Ett annat alternativ är att avtala på gruppnivå – det vill säga betalningen villkoras i stället till det genomsnittliga utfallet för hela gruppen. Användningen av det aktuella läkemedlet bör då bli kostnadseffektiv på gruppnivå, men kan variera mellan olika individer. Det senare benämns således som gruppbaserad uppföljning och innebär alltså att de enskilda regionerna inte betalar exakt utifrån utfallet för en patient som har behandlats, utan i stället betalar utifrån det genomsnittliga utfallet för samtliga patienter som har behandlats i Sverige under en given tidsperiod.

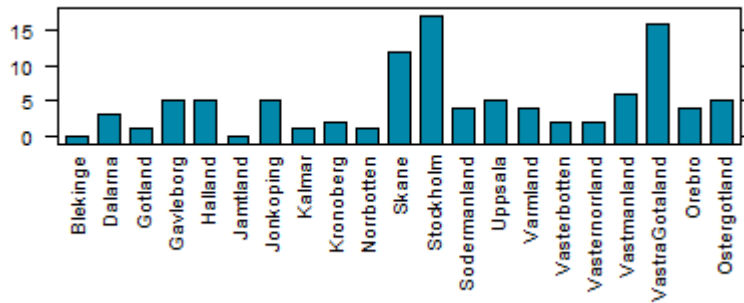
Ett exempel på det första alternativet, där varje individs hälsoutfall resulterar i en förutbestämd betingad betalning, är en ATMP-behandling där betalning görs varje år som den specifika patienten har bibehållen hälsa. När patienten blir sämre enligt en specificerad definition utgår endast en del av betalningen för att upphöra helt om patienten dör. Det finns alltså en direkt koppling mellan en enskild individs hälsoutfall och hur mycket som betalas till företaget för den individen. En nackdel med ett sådant upplägg är att man riskerar att avslöja hälsoutfallet för den enskilda individen, i och med att betalningen görs utifrån resultatet. Om det i en region enbart finns en patient som står på behandlingen i fråga kommer betalningen till företaget att indirekt avslöja hur hälsan har utvecklats för den patienten. Det uppstår då så kallad ”småtalsproblematik” där ett alltför litet antal individer i kombination med information på en för hög detaljnivå leder till att känsliga personuppgifter riskerar att röjas. Det är därför önskvärt att betalningen kan betingas på ett sätt som inte riskerar att avslöja hälsoutfallet för enskilda individer.

3.4.4 Uppföljning av betalningsmodell exemplifieras med hjälp av data från hälsodataregister

För att närmare analysera möjligheter och konsekvenser med uppföljning på individ- respektive grupp-nivå har TLV gjort analyser på baserat på riktiga data och en påhittad betalningsmodell.

Data från Socialstyrelsens läkemedelsregister och patientregister användes för att utvärdera en fiktiv betalningsmodell som skulle kunna appliceras för en behandling med få patienter som får en engångsbehandling. För att kunna göra en simuleringsövning krävs ett tillräckligt stort antal individer och för detta syfte valdes läkemedlet Entresto som används som behandling mot hjärtsvikt. Som utfallsmått valdes överlevnad som också är mått för effekt av behandlingen vid denna indikation. Samtliga individer i läkemedelsregistret med påbörjad behandling av Entresto för minst 5 år sedan inkluderades. För varje individ registrerades om individen var vid liv 5 år efter påbörjad behandling.

Den fiktiva betalningsmodellen konstruerades utifrån antagandet att om individen är vid liv fem år efter påbörjad behandling utgår full betalning och om den efter samma tidsperiod är avliden utgår hälften av betalningen. Ett slumpmässigt urval av individer gjordes från data. Ett sådant urval leder till att en stor region kommer att ha fler individer i det nya datasetet jämfört med en liten region. Hur urvalet fördelar sig visualiseras i Figur 4. En stor region, som Stockholm, har alltså fler individer på behandling än en liten region, som till exempel Blekinge.

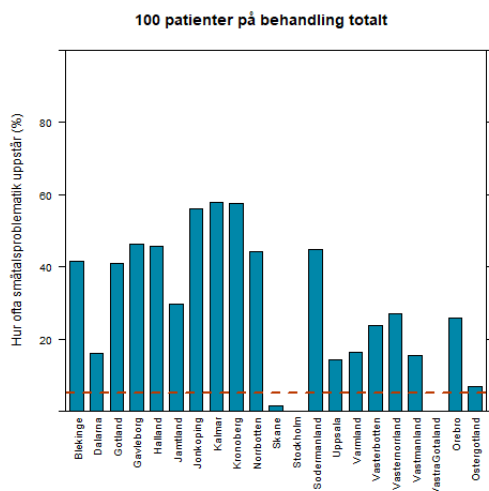


Figur 4. Fördelning av antal individer då 100 slumpvisa individer dras från hela fördelningen.

I ett hypotetiskt scenario där en region enbart har en (1) behandlad individ kommer betalningen att avslöja utfallet för den individen. I det fall betalningen beror på denna individs utfall, riskerar därmed betalningen att avslöja känsliga uppgifter om denne. På samma sätt kan känsliga personuppgifter avslöjas om enbart 2 eller 3 individer behandlas i en region och uppföljningen görs på individnivå i varje region.

Genom att systematiskt dra ett antal individer från det stora datasetet utvärderade TLV därefter risken att individbaserad uppföljning på regionnivå avslöjar känsliga individuppgifter.

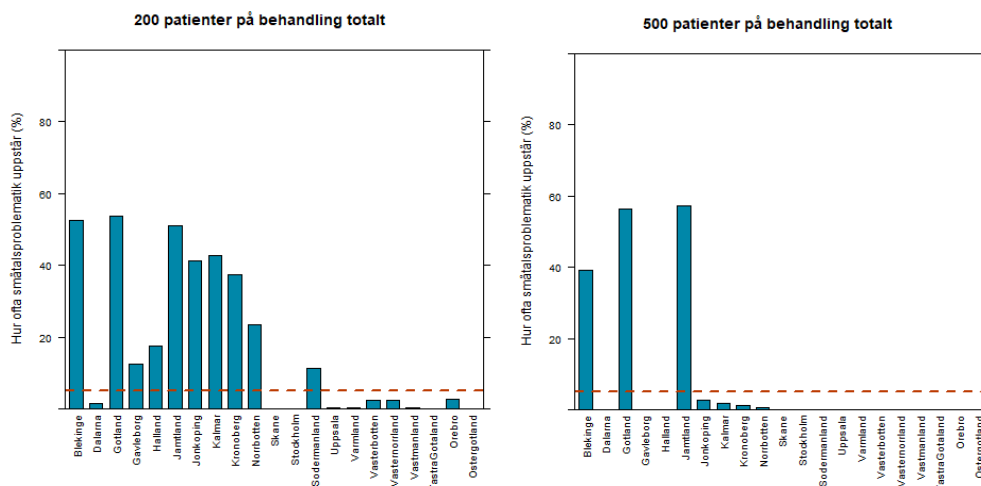
Analysen visar att om 100 patienter påbörjar behandling i Sverige ett visst år och en betalningsmodell som baserar sig på utfallet överlevnad appliceras, är sannolikheten stor att en småtalsproblematik kommer att uppstå i flertalet regioner, se Figur 5. För de flesta nya ATMP-behandlingarna är det förväntade patientantalet långt under 100 patienter per år.



Figur 5. Andel gånger som småtalsproblematik uppstår i varje region om totalt 100 patienter står på behandling i Sverige. Streckad linje motsvarar 5%.

Om antalet individer som initierar behandling varje år ökar kommer risken för småtalsproblematik att minska. Figur 6 visar dock att även vid behandling av så mycket som 500 individer per år är det i små regioner cirka 50% risk att känsliga

personuppgifter avslöjas om uppföljningen sker på individnivå. Det vill säga, även när ett större antal individer behandlas i Sverige finns en betydande risk för småtalsproblematik i de fall som varje region gör individuppföljning.



Figur 6. Andel gånger som småtalsproblematik uppstår i varje region om totalt 200 respektive 500 patienter står på behandling i Sverige. Streckad linje motsvarar 5%.

3.4.5 Genom att konstruera uppföljning på gruppnivå i stället för individnivå kan risken för småtalsproblematik minska

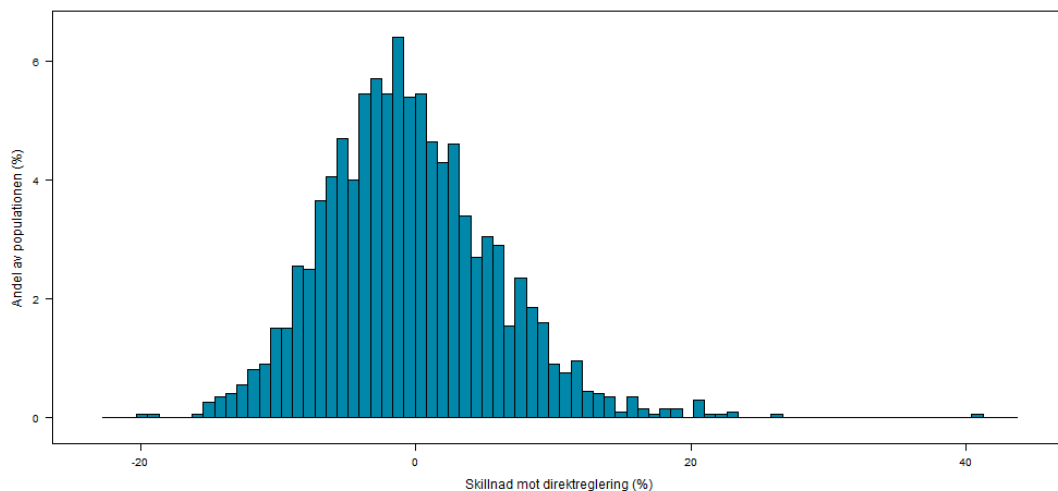
Med ett system där regionen har kostnadsansvar för behandlingen för sina egna regionmedlemmars behandling framstår det som rimligt med en utfallsbaserad betalningsmodell där regionen också betalar för utfallet för varje enskild patient. Men frågan är vilken risk som regionerna gemensamt önskar hantera med betalningsmodellen. Om det är osäkerheten i hur *länge* en effekt består eller *hur stor* effekten är behöver uppföljningen inte ske på individnivå, det viktiga är att betalningen är korrekt på gruppnivå. Det är även utifrån denna princip som TLV utvärderar kostnadseffektivitet. Varje individ behöver inte vara kostnadseffektiv men gruppen behöver vara det.

I ett hypotetiskt scenario får 100 patienter en behandling med samma betalningsmodell som ovan där maximal ersättning till företaget (100 000 kronor) utgår om patienten lever efter fem år och hälften av betalningen (50 000 kronor) utgår i det fall patienten har avlidit under dessa fem år. Om hälften av patienterna är döda vid 5-årsuppföljningen kommer då medelkostnaden för en individ att bli 75 000 kronor.

I en region där enbart en patient får behandling och denna patient avlider under de första fem åren, skulle kostnaden för denna region bli 50 000 kronor med en betalning som baseras på individbaserad uppföljning. Med gruppbaserad uppföljning skulle kostnaden i stället bli 75 000 kronor (eftersom medelkostnaden för hela landet är 75 000 kronor). För en annan region som också bara har en patient på behandling skulle motsvarande kostnad bli 100 000 kronor om patienten är vid liv om kostnaden regleras på individnivå. Även i detta fall skulle kostnaden bli 75 000 kronor om betalningen görs på gruppnivå. En region kan alltså få såväl

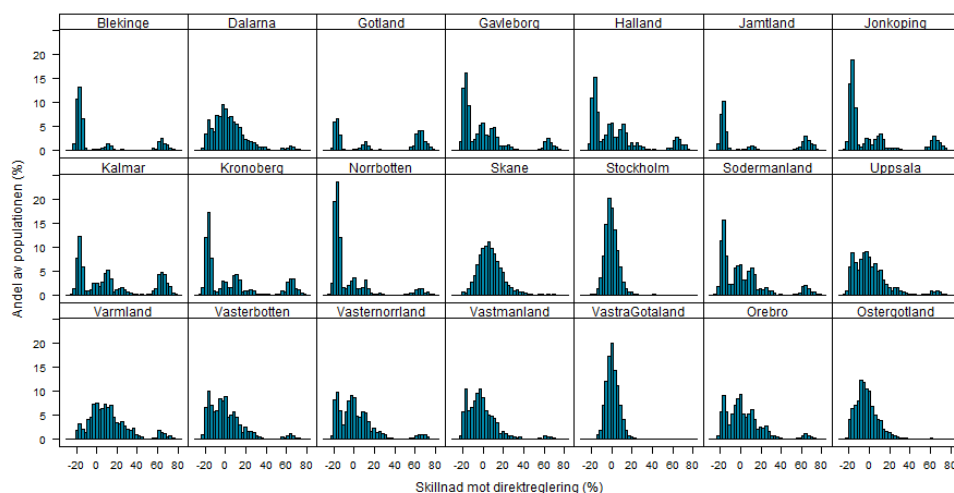
en ökad som en minskad kostnad beroende på vilket sätt som kostnaden regleras på.

Oavsett om betalningen betingas på individ- eller gruppnivå kommer totalkostnaden för samtliga patienter att bli lika stor och företaget kommer att få lika mycket betalt för behandlingen. I medeltal kommer en region även att betala lika mycket för grupp- respektive individbaserad uppföljning då lika många kommer att vinna som förlora på de olika sätten att följa upp. För enskilda regioner kan dock kostnaden skilja sig för ett enskilt avtal. Detta visualiseras i Figur 7 där en slumpmässig dragning visar om en region betalar mer eller mindre om betalningen betingas på grupp- eller individnivå.



Figur 7. Distribution av skillnaden mellan hur mycket en region för betalar för behandlingen med grupp-baserad uppföljning jämfört med individbaserad uppföljning. Ju längre till höger i grafen desto mer betalar regionen för grupp-baserad uppföljning jämfört med individbaserad uppföljning

För att visualisera en betalningsmodell med grupp- respektive individuppföljning applicerades ovan beskrivna modell på samma data som tidigare. 100 patienter behandlades där 50% av betalningen gjordes om individen var död vid 5 år och annars gjordes maximal betalning. Skillnaden mellan hur mycket en region betalar med en grupp-baserad uppföljning jämfört med en individbaserad uppföljning beräknas för varje region genom att göra 1000 simuleringar. Övningen visar alltså hur varje region skulle påverkas om det skulle finnas 1 000 utfallsbaserade avtal och betalningen skulle villkoras på individ- eller gruppnivå. Resultaten visas i Figur 8.



Figur 8. Distribution av skillnaden mellan hur mycket en region för betalar för behandlingen med gruppbaserad uppföljning jämfört med individbaserad uppföljning stratifierat per region.

Resultaten visar att en stor region, som till exempel Västra Götaland, kommer att få en förutsägbar kostnad med liten variabilitet när utfallet sker på individnivå. En mindre region som Blekinge kommer i stället få större skillnader beroende på uppföljningsmodell; en mindre region kan alltså ”tjäna” eller ”förlora” i större utsträckning på en individbaserad uppföljning. Detta är logiskt eftersom en liten region oftare kommer att ha enbart en patient på behandling och om den patienten har ett positivt eller negativt utfall kommer kostnaderna relativt sett att påverkas mer om betalningen betingas på en enskild individs utfall. Detta betyder även att förutsägbarheten för läkemedelskostnaden kommer att bli större för en liten region om gruppbaserad uppföljning görs jämfört med om individbaserad uppföljning, eftersom utfallet för enskilda individer spelar en mindre roll.

I en större region är antalet patienter större och den individbaserade uppföljningen kommer sannolikt avspejla riksnivån i högre utsträckning. Det kommer således spela mindre roll för utfallet om individbaserad eller gruppbaserad uppföljning har gjorts. I medeltal kommer dock kostnaden vara densamma. För företaget kommer det inte vara någon skillnad om uppföljningen sker på grupp- eller individnivå, ersättningen blir densamma.

3.4.6 En gruppbaserad uppföljning kan bidra till att lösa vissa utmaningar med uppföljning av utfallsbaserade modeller

Grunden i uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller är att veta vilken patient som fått ett visst läkemedel samt hur hälsan för denna patient sedan utvecklats. Om varje patients kliniska utfall ska villkoras mot en viss betalning kommer dock en småtalsproblematik att uppstå oftare än om betalningen villkoras mot det genomsnittliga utfallet i hela gruppen.

TLV:s analyser visar dels att tillfällena med småtalsproblematik kommer att bli färre, dels att en region troligen får en mer förutsägbar kostnad eftersom en enskild individs utfall inte påverkar budgeten lika mycket – detta gäller i synnerhet för små

regioner. Dessutom kommer uppföljningen att bli mindre känslig för ett potentiellt databortfall, eftersom samtliga patienter påverkar medelutfallet.

3.5 Fortsatt utveckling av samverkan på nationell nivå kring betalningsmodeller

TLV har i denna rapport redogjort för hur samverkan mellan TLV och regionerna kan utvecklas på ett sätt så att förutsättningar för att teckna avtal som bygger på betalningsmodeller stärks. TLV har även konstaterat att uppföljning på gruppnivå kan bidra till att lösa några av de utmaningar som uppstår vid uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller. En viktig slutsats från arbetet är att det finns utrymme för en utveckling inom ramarna för dagens strukturer för förhandling om avtal, som kan bidra till stärkta möjligheter för användning av utvecklade betalningsmodeller. En sådan utveckling kan bidra till att nya värdeskapande läkemedel tillgängliggörs för patienter.

TLV menar samtidigt att det inom dagens system finns ett antal bredare och strukturella utmaningar som begränsar användningen av utfallsbaserade betalningsmodeller och vars lösningar som TLV inte förfogar över. I nedan avsnitt beskriver TLV några av dessa.

3.5.1 En vidareutveckling av användning av betalningsmodeller bygger på att det finns vilja, kapacitet och resurser hos förhandlande aktörerna

TLV gör bedömningen att förhandling och tecknande av avtal för läkemedel är en viktig komponent för god tillgänglighet till läkemedel till rimliga priser. Avtal med icke-transparenta delar är idag en del i en global utveckling för prissättning av läkemedel både för läkemedel som ingår i förmånssystemet och expedieras via apotek och för klinikläkemedel.

TLV menar även att olika typer av betalningsmodeller, det vill säga inte bara sådana som innebär en rak rabatt i form av återbäring, kan behövas i vissa situationer. TLV bedömer därför det som angeläget att det finns goda förutsättningar för genomförande av förhandlingar om avtal som baseras på denna typ av modeller. Detta gäller både för klinikläkemedel och för läkemedel som redan är inom eller som skulle kunna bli aktuella för förmånen.

TLV kan bistå med stöd till regionerna och företagen vid förhandlingar om avtal som bygger på mer komplexa betalningsmodeller, men en vidareutveckling av användning av betalningsmodeller bygger på att det finns vilja och möjlighet hos både regionerna och företagen att teckna avtal med olika typer av avtalsvillkor. Det förutsätter i sin tur en organisation med tillräcklig kapacitet för att kunna genomföra förhandlingar samt praktiska förutsättningar för att kunna hantera avtalsvillkor, avseende uppföljning, återbetalning och budgetplanering i landets tjugo regioner.

Det finns många styrkor med hur regionerna idag arbetar samordnat med förhandling om och implementering av avtal samt i hur samverkan med TLV fungerar – både för läkemedel inom förmånssystemet och för klinikläkemedel. I

detta arbete är regionernas nuvarande förhandlingsfunktion central. TLV har vid flera tillfällen dock påpekat att nuvarande strukturer för förhandling och tecknande av avtal behöver stärkas och menar att detta verktyg inte fullt ut används på ett effektivt och ändamålsenligt sätt idag. I kommande redovisning av TLV:s regeringsuppdrag om hur patienters tillgång till läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar kan stärkas, drar myndigheten slutsatsen att det finns skäl att utreda förutsättningar för större och mer långsiktiga förändringar av dagens system för att uppnå högre grad av nationell samordning.

Den svenska organisationen för förhandling om avtal för läkemedel bygger på en frivillig samverkan mellan regionerna och kräver att regionerna solidariskt bidrar med resurser till detta arbete. Det är således ingen enskild organisation som arbetar med detta. I detta avseende skiljer sig Sverige från Norge och Danmark som har fasta förhandlingsorganisationer, se faktaruta.

Faktaruta. Danmark och Norges organisationer för förhandling om avtal

Till skillnad från i Sverige sker både förhandlingar och avtalstecknande i Danmark och Norge på nationell nivå och det finns även fasta organisationer som arbetar med detta. Danmark har organisationen Amgros som ägs gemensamt av de fem sjukvårdsregionerna. Norge har ett motsvarande upplägg med Sykehusinnkjøp som ägs av landets fyra regioner.

Hälso- och sjukvården, inklusive läkemedel, finansieras i dessa länder till stor del av statlig skatt. Detta innebär att finansieringen av läkemedel är en del av regionernas totala utgifter för hälso- och sjukvård, samt att finansieringen är centraliserad i högre utsträckning. I tillägg görs en annan uppdelning mellan klinikläkemedel och receptläkemedel än vad som görs i det svenska systemet. Medan det svenska systemet i praktiken drar linjen utifrån ordinationsform, läkemedel som behöver ges i sjukvården respektive som hämtas ut på recept, sker uppdelningen i det norska och danska systemet utifrån om de förskrivs inom specialistvården eller om de förskrivs i primärvården. Det medför att fler läkemedel hanteras som klinikläkemedel och att de därmed upphandlas av den nationella organisationen.

I Danmark har Amgros utvecklat ett antal principer för förhandling och tecknande av avtal baserat på betalningsmodeller, samt en lista över möjliga betalningsmodeller(20). Ett viktigt syfte är att säkerställa likabehandling av läkemedelsföretag som önskar förhandla. De företag som är intresserade av att förhandla om en betalningsmodell kan kontakta Amgros och efterfråga en sådan förhandling med utgångspunkt i de framtagna principerna. Inför denna förhandling ska företagen ha förberett sig genom att fylla i ett formulär där de bland annat motiverar varför en betalningsmodell bör övervägas i den aktuella situationen. Norge och Sykehusinnkjøp har ett liknande arbetssätt.

3.5.2 Det kvarstår utmaningar med tillgång till data för uppföljning av utfallsbaserade betalningsmodeller

Ett hinder och central utmaning för införande av utfallsbaserade betalningsmodeller är tillgången till uppföljningsdata. Idag saknas möjlighet till systematisk uppföljning av vilka patienter som har fått behandling med ett klinikläkemedel. Det behöver även finnas möjlighet att följa upp relevanta utfallsmått som ett avtal ska baseras på. Dessa utfall kommer skilja sig mellan olika terapiområden. För ett utfallsmått som överlevnad är det idag möjligt att konstruera en betalningsmodell förutsatt att man kan identifiera vilken individ som fått en behandling. För andra kliniska utfallsmått är det inte säkert att motsvarande uppgifter finns tillgängligt i något nationellt hälsodataregister.

Detta utvecklingsområde kvarstår oavsett hur väl de nationella strukturerna och organisationen för förhandling och tecknande av avtal som baseras på utfallsbaserade betalningsmodeller ser ut. TLV har i tidigare rapporter redogjort för detta behov och även pekat ut möjliga lösningar för att förbättra tillgången till data över läkemedelsanvändning och effekten av dessa (4). TLV noterar att ett flertal utredningar och uppdrag pågår för att förbättra tillgången till data.^{9,10}

3.5.3 Budgetpåverkan av nya gen- och cellterapi utmanar regionerna

Regionerna ser stora utmaningar att klara av de kostnader som nya läkemedel, bland annat ATMP, medför eftersom sådana många gånger innebär en betydande budgetpåverkan för den eller de regioner där dessa patienter är bosatta(21). I SKR:s ekonomirapport från maj 2023 föreslår regionerna en gemensam överenskommelse mellan staten och regionerna, där staten tar en del av den finansiella risken.

Överenskommelsen om statsbidraget för läkemedel mellan staten och regionerna har historiskt använts som ett verktyg för staten att skjuta till och fördela ersättning till regionerna för särskilda terapiområden, bland annat i syfte att bidra till ett jämlikt och effektivt införande av behandlingar. Statsbidraget omfattar endast förmånläkemedel och det finns ingen motsvarande överenskommelse för läkemedel som rekvireras och upphandlas av regionerna. TLV menar att om regeringen ser det som angeläget att stärka införande av ATMP, kan en utveckling av sådan överenskommelse vara ett sätt skjuta till finansiering för läkemedel som innebär en stor ekonomisk risk eller som är avsedda för diagnoser där fördelningen av patienter i landet kan vara ojämn.

3.6 Avslutande reflektioner och nästa steg

Antalet ATMP som blir godkända för användning förväntas öka de kommande åren och har potential att bidra till ökade hälsovinster för många patienter. Dessa läkemedel kommer sannolikt att fortsätta ha en hög prisnivå i kombination med stora osäkerheter kring nya behandlingars långsiktiga effekt.

Utfallsbaserade betalningsmodeller kan minska risken för att samhället betalar alltför mycket i förhållande till den faktiska nytta som en ATMP ger. För att säkra

⁹ <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2022/05/dir.-202241>

¹⁰ <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2023/04/dir.-202348>

att det offentliga resurser används klokt och effektivt föreslår TLV stärkta förutsättningar för användning av utfallsbaserade betalningsmodeller. Detta genom utvecklade metoder och arbetssätt på TLV och inom regionerna, ökad kunskap och förståelse om betalningsmodeller och vilka utmaningar som de löser, samt genom förbättrade uppföljningsmöjligheter. Detta förutsätter i sin tur utökade resurser till TLV för att genomföra hälsoekonomiska bedömningar på uppdrag av NT-rådet samt att regeringen beslutar om ändringar i TLV:s instruktion och sekretess.

För att komma vidare med arbetet med betalningsmodeller ser TLV det som angeläget att:

- Regionerna fortsätter ett aktivt arbete med att utforska användningen av betalningsmodeller i de situationer där dessa kan vara ändamålsenliga, till exempel utfallsbaserade betalningsmodeller för vissa ATMP. I detta ingår att undersöka praktisk genomförbarhet av olika former av uppföljning av dessa betalningsmodeller, exempelvis gruppbaserad uppföljning
- Regionerna i samverkan med TLV utvecklar metoder och arbetssätt för användning av betalningsmodeller.
- Regeringen säkerställer att TLV har permanenta resurser för att genomföra hälsoekonomiska bedömningar inom kliniskläkemedelsuppdraget, kapacitet för att bistå i avtalsförhandlingar, samt för att bistå i analys av möjligheter till uppföljningar.
- Socialstyrelsen fortsatt verkar för att tillgången till data utvecklas (exempelvis inom ramen för ”Uppdrag att förstärka insamlingen av uppgifter om rekvisitionsläkemedel till patientregistret”) och att regeringen säkerställer att lagstiftningen möjliggör detta (exempelvis genom ”Utredningen om bättre förutsättningar för uppföljning”, SOU 2023:02). Båda initiativen rör möjligheten att extrahera data som genereras från sjukvårdens journalsystem så att exempelvis användning om rekvisitionsläkemedel på individnivå kan levereras till centrala hälsodataregister.

4 Utveckling av verktyg för simulering av betalningsmodeller

I detta kapitel redovisas TLV:s utveckling av det simuleringsverktyg TLV tagit fram för att illustrera effekterna av utfallsbaserade betalningsmodeller.

Simuleringsverktyget är en vidareutveckling av den första versionen som togs fram inom ramen för TLVs tidigare regeringsuppdrag inom ATMP och precisionsmedicin och som syftade till att illustrera de huvudsakliga mekanismerna och skapa förståelse för möjligheterna med av utfallsbaserade betalningsmodeller.

TLV publicerar i samband med denna rapport en ny version av verktyget. Denna version ska nu kunna användas av berörda parter och förhoppningsvis vara ett pedagogiskt stöd när avtals- och betalningsmodeller ska prövas.

Kapitlet innehåller en beskrivning av simuleringsverktyget och följs av ett illustrativt exempel när verktyget kan användas. Simuleringsverktyget finns tillgängligt på den länk som återges sist i kapitlet.

4.1 Simuleringsverktyg kan påvisa effekten av utfallsbaserade betalningsmodeller

I kapitel 3 redogör TLV för varför det kan vara lämpligt att pröva utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP. När vi inte vet hur länge effekten av dessa engångsbehandlingar kvarstår, tar betalaren en stor risk om hela kostnaden betalas direkt, utan återbetalning om den kliniska effekten avtar i förtid. Det finns många praktiska utmaningar med utfallsbaserad betalning som inte ska underskattas, men det bör prövas (se kapitel 3 samt (1, 2)).

I TLV:s tidigare rapport belyste TLV vikten av att kunna utvärdera huruvida en specifik utfallsbaserad betalningsmodell faktiskt leder till en tillräcklig riskminskning för betalaren och hur totalkostnaden för behandlingen och kostnadseffektiviteten (ICER) påverkas. För att kunna påvisa detta kvantitativt påbörjade TLV utvecklingen av ett simuleringsverktyg. En första version gjordes publikt tillgänglig i maj 2022. Den första versionen gav dock inte möjlighet till realistisk modellering av sjukdomen – vilket inte heller var syftet. Inom detta uppdrag har TLV fortsatt att utveckla detta verktyg som förhoppningsvis på sikt kan bli användbart för specifika läkemedel.

4.2 Syfte och målsättning med delprojektet

Syftet med delprojektet är att vidareutveckla det befintliga verktyget och öka användbarheten. Den övergripande målsättningen med det publikt tillgängliga simuleringsverktyget är att bidra till ökad förståelse kring ändamålsenligheten av olika betalningsmodeller för läkemedel som ATMP, det vill säga hur sådana betalningsmodeller kan påverka kostnadseffektiviteten och minska betalarens risk vid ett eventuellt införande av läkemedlet i vården.

Simuleringsverktyget ska kunna användas av till exempel företag och regioner i samband med förhandlingar om ett faktiskt läkemedel.

4.3 Simuleringsverktyget möjliggör utvärdering av utfallsbaserade betalningsmodeller

Den första version av simuleringsverktyget som TLV tillgängliggjorde i maj 2022 byggde på ett antal stiliserade scenarier (kraftigt förenklade karakteriseringar av sjukdomars konsekvenser och förändring över tid). Denna version tjänade som ett pedagogiskt redskap för att öka förståelsen kring betalningsmodeller.

I det nya verktyget har en så kallad Markovmodell med olika hälsostadier byggts in vilket möjliggör mer precis modellering av en specifik sjukdom. Detta tillsammans med flexibilitet för användaren att specificera betalningsmodellen – betald summa per år, hur betalningen ska påverkas om effekten avtar eller försvinner, individ eller gruppbaserad uppföljning av utfall – kan förhoppningsvis göra verktyget användbart för utvärdering av utfallsbaserade betalningsmodeller för faktiska behandlingar. Några exempel på frågor som verktyget kan svara på är: Vad är ICER om betalningen sker under en period på fem eller tio år och endast betalas ut för patienter som fortfarande har effekt? Hur stor blir betalarens utgift under olika år?

Ett grundantagande i simuleringarna är att det finns en årlig risk att behandlingseffekten med ATMP försvinner. Detta är inte ett vanligt antagande i en hälsoekonomisk modell. I stället brukar man anta att effekten försvinner vid ett specifikt år, till exempel 15 år efter behandlingsstart. I TLV:s rapport publicerad i maj 2022 (1) beskrivs fördelarna med antagandet om årlig risk: riskreduktionen som en utfallsbaserad betalningsmodell ger kan återspeglas i beräknad ICER, vilket alltså inte är fallet om man istället antar att effekten försvinner ett specifikt år. Det går dock att sätta den årliga risken till 0 procent, vilket är liktydigt med ett antagande om att effekten kvarstår tills dess att patienten dör av andra orsaker.

Utfallsbaserade modeller förutsätter att det går att följa upp vad utfallet är – hur bra behandlingseffekten är vid en given tidpunkt. Bedömning om detta är möjligt är en separat fråga från den utvärdering som detta verktyg gör. Verktyget förutsätter att de parter som sluter avtal har identifierat hur uppföljningen av effekt ska ske.

4.4 Illustration av verktyget med exempel

För att illustrera hur verktyget kan användas beskriver vi här de olika stegen genom ett exempel. Analysen fokuserar på en den centrala osäkerheten att det finns en årlig risk att effektfördelen med ATMP försvinner.

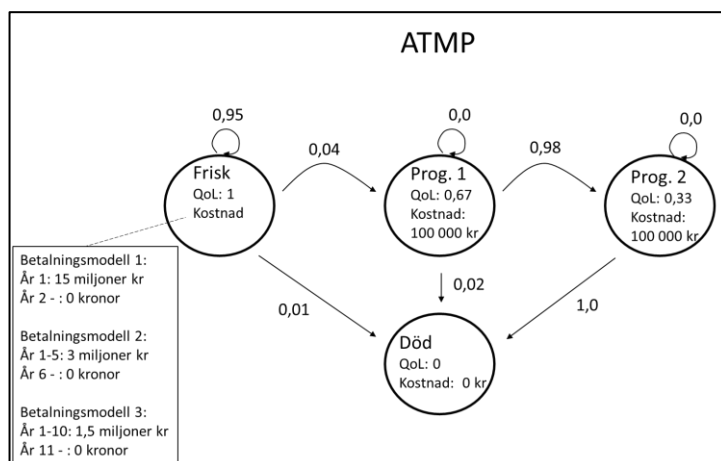
Steg 1: Beskriva sjukdomen i en Markov-modell

Användaren definierar en modell genom bland annat:

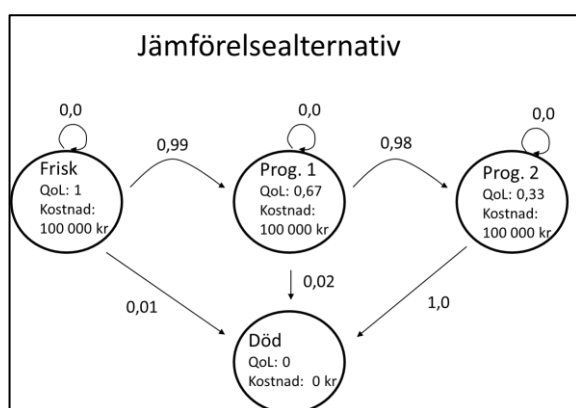
- Antal hälsostadier
- Övergångssannolikheter
- Livskvalitetsvikter i olika tillstånd
- Tidslängd för en cykel i modellen, t.ex. 1 år
- Tidshorisont
- Generella antaganden: diskonteringsränta, med mera.

I vårt enkla exempel här utgår vi från en enkel hälsomodell med fyra tillstånd: frisk, progrediering i två stadier och död. Användaren av simuleringsverktyget kan dock välja ett annat antal tillstånd. Det finns i nuvarande version vissa begränsningar i strukturen på den hälsomodell som konstrueras, till exempel att alla övergångar sker i en riktning vilket innebär att om sjukdomen har progredierat så är det irreversibelt och patienten kan inte återgå till det bättre hälsotillståndet igen.

Vad gäller övergångssannolikheter, det vill säga de sannolikheter som styr hur en patient antas förflytta sig mellan modellens olika hälsostadier, antar vi i vårt exempel de värden som visas i figurerna nedan. Vi antar att det finns en sannolikhet på 4 procent varje år att en patient progredierar, det vill säga att sjukdomen försämras, trots att patienten fått en behandling med ATMP. Detta är alltså den årliga risken att effekten av behandlingen upphör. Det finns också en sannolikhet på 1 procent att patienten dör av andra orsaker. I tillstånd Prog.1 - försämras patientens hälsa antingen genom övergång till Prog.2 eller så antas patienten, med två procents sannolikhet, dö. Vi antar att övergångssannolikheterna för ATMP och jämförelsealternativet är de samma, förutom att sannolikheten att progrediera med jämförelsealternativet är 99 procent istället för 4 procent. Samtliga dessa värden kan användaren välja fritt.



Figur 9. Illustration av exemplet om patienten behandlas med ATMP



Figur 10. Illustration av exemplet om patienten behandlas med jämförelsealternativet

Steg 2: Betalningsmodell

Nästa steg är att bestämma hur betalningsmodellen för ATMP ska se ut. Här kan användaren välja:

- Under hur många år som betalningen ska ske
- Vilken summa som ska betalas varje år
- Om betalningen för ATMP ska upphöra när patienten har övergått till ett visst hälsostadie, dvs själva utfallsbaseringen
- Om annan behandling påbörjas när ATMP slutat att ge effekt.

Betalningen för jämförelsealternativet kan väljas lika flexibelt.

I vårt exempel väljer vi att simulera tre olika betalningsmodeller för ATMP:

Betalningsmodell 1: Direkt betalning utan utfallsbasering

- Hela betalningen för ATMP 15 miljoner kronor sker vid behandlingstillfället.
- När patienten progredierar påbörjas behandling med jämförelsealternativet.
- Behandling med jämförelsealternativet kostar 100 000 kronor per år och pågår tills dess att patienten dör.

Betalningsmodell 2: 5 års utfallsbaserad betalning

- Betalning för ATMP sker med 3 miljoner kronor under 5 års tid och upphör när patienten progredierat till hälsostadie Prog.1.
- När patienten progredierar påbörjas behandling med jämförelsealternativet.
- Behandling med jämförelsealternativet kostar 100 000 kronor per år och pågår tills dess att patienten dör.

Betalningsmodell 3: 10 års utfallsbaserad betalning

- Betalning för ATMP sker med 1,5 miljoner kronor under 10 års tid och upphör när patienten progredierat till hälsostadie Prog.1.
- När patienten progredierar påbörjas behandling med jämförelsealternativet. Behandling med jämförelsealternativet kostar 100 000 kronor per år och pågår tills dess att patienten dör.

Steg 3: Resultat

Simuleringsverktyget skapar sedan en resultattabell, se Tabell 3, som visar QALY-vinst, kostnadsdifferens och kostnad per vunnen QALY (ICER).

Den andra kolumnen, betalningstid anger vilken av de tre betalningsmodellerna beskrivna ovan som en viss rad motsvarar: betalningstid 1 år (modell 1), och betalningstid 5 och 10 anger att betalningen delas upp på 5 år (modell 2) respektive 10 år (modell 3).

Låt oss anta att vi bedömer att den årliga sannolikheten att effekten försvinner är 5 procent, se raderna 7-9 i tabellen. Anta också att nivån för accepterad ICER är 1 miljon kronor. Då ser vi att endast betalningsmodell 3 (rad 9 i tabellen) med betalning uppdelad på 10 år, ger en ICER under 1 miljon kronor. Betalningsmodell 3 innebär med andra ord att läkemedlet kan bedömas ha en rimlig kostnad och kan tillgängliggöras för patienten.

Tabell 3. Resultattabell

Rad	Sannolikhet	Betalningstid, år	QALYdiff.	Kostnadsdiff.	ICER
1	0.00	1	12.14	9.70	0.80
2	0.00	5	12.14	9.51	0.78
3	0.00	10	12.14	9.27	0.76
4	0.01	1	11.16	9.73	0.87
5	0.01	5	11.16	9.34	0.84
6	0.01	10	11.16	8.88	0.80
7	0.05	1	8.11	9.82	1.21
8	0.05	5	8.11	8.69	1.07
9	0.05	10	8.11	7.51	0.93

Förklaring: Sannolikhet anger årlig sannolikhet att effekten försvinner. Betalningstid anger under hur många år som kostnaden för ATMP delas upp på. Betalningstid 1 anger att hela betalningen sker direkt utan utfallsbaserad betalning (betalningsmodell 1). Betalningstid 5 och 10 är utfallsbaserade.

Om vi däremot bedömer att den årliga sannolikheten att effekten försvinner är lägre, 0 procent (rad 2-4 i tabellen) eller 1 procent (rad 5-7 i tabellen), då behövs ingen utfallsbaserad betalningsmodell för att ICER ska ligga under 1 miljon kronor.

Slutsatsen är att om det finns en risk att effekten försvinner så kommer utfallsbaserad betalning i kombination med att betalningen delas upp, innebära en lägre risk för betalaren. Och detta är något som med vår beräkningsmetod återspeglas i ICER.

4.5 Avslutande reflektioner och nästa steg

4.5.1 Simuleringsverktyget finns tillgängligt för användning på TLV:s hemsida. Simuleringsverktyget finns tillgängligt på TLV:s hemsida via följande länk:

https://tlvanalys.shinyapps.io/ATMP_model/

Simuleringsverktyget är skapat i programspråket R, där gränssnittet för användaren sker i en så kallad Shiny-app. Alla antaganden för analysen görs dock först i en Excel-fil; antaganden om antal hälsotillstånd, livskvalitet och kostnader i de olika tillstånden, och så vidare. Vissa av dessa kan sedan ändras interaktivt med kontroller i Shiny-appen. Även om många parametrar kan ställas in i Excel-tabellerna, behöver bara parametrar av intresse inkluderas i tabellerna, de som exkluderas antar givna standardvärden.

R-koden kan också laddas ner och vidareutvecklas av den användare som önskar (open-source), till exempel för att öka flexibiliteten i Markovmodelleringen eller möjliggöra andra typer av utfallsbaserade betalningsmodeller. TLV välkomnar kommentarer om användbarheten och tips på vidareutvecklingar.

Vi bedömer att verktyget bör utvecklas efterhand. I nuvarande form är det inte tillräckligt flexibelt för att alltid kunna användas, det vill säga modellera alla typer av hälsotillstånd och behandlingseffekt, men förhoppningsvis får TLV möjlighet att öka funktionaliteten i framtiden.

5 Förutsättningar för robusta processer – kombinationsbehandlingar

I detta kapitel redovisar TLV de förutsättningar och möjligheter som myndigheten har identifierat och som kan bidra till en förbättrad process vid hälsoekonomiska utvärderingar och uppföljning av kombinationsbehandlingar inom cancerområdet. TLV redovisar också en dataanalys som gjorts i syfte att undersöka metoder för att definiera när en kombinationsbehandling har skett. Definitionen har stor påverkan på hur eventuella avtal, där återbäringen eller priset för en produkt varierar beroende på användning i mono- respektive kombinationsterapi, kan utformas.

I kapitlets inledande avsnitt beskrivs grundutmaningen vid prissättning och subvention av kombinationsbehandlingar samt syfte och målsättning med detta uppdrag. Efter det följer en redogörelse för tidigare utförda arbeten och hur TLV har valt att avgränsa genomförda analyser inom ramen för detta uppdrag. Därefter beskrivs de möjligheter som myndigheten har identifierat för att förstärka processen, samt förslag på nästa steg.

5.1 Kombinationsbehandlingar skapar nya utmaningar ur ett pris- och subventionsperspektiv

Behandling med två eller fler produkter med olika verkningsmekanism som används i kombination kan ofta resultera i en bättre klinisk effekt än behandling i monoterapi (d.v.s. behandling med bara ett läkemedel). Kombinationsterapi har därför blivit ett alltmer vanligt tillvägagångssätt, främst inom cancerbehandling.

Nya behandlingsmetoder ställer dock nya krav på att hitta lösningar för att kunna hantera de utmaningar som uppstår vid prissättning och subvention när dyra läkemedel ska användas i kombination. Många läkemedel som ges i monoterapi har ofta redan ett pris nära gränsen för vad som kan bedömas som rimligt enligt 15 § förmånslagen. Detta innebär att en kombinationsbehandling som består av två eller flera läkemedel inte sällan blir för dyr för att ansökande läkemedel som ingår i kombinationen, ska kunna beviljas subvention enligt TLV:s nuvarande process och regelverk. Detta får till följd att flertalet kombinationsbehandlingar inte blir tillgängliga för patienterna, trots ett visat terapeutiskt mervärde.

5.2 Syfte och målsättning med delprojektet

Enligt uppdraget ska TLV utreda förutsättningar för robusta processer för utvärdering, prissättning och uppföljning av läkemedel inom cancerområdet som används i kombination.

Huvudfokus för detta uppdrag har varit att:

- I. Identifiera de utmaningar som kan uppstå vid pris- och subventionsansökningar för läkemedel som ingår i en kombinationsbehandling och utreda möjliga vägar framåt.
- II. Utreda vilka möjligheter som finns att kunna följa upp vilka patienter som har behandlats med ett läkemedel i kombination med ett annat. Arbetet har genomförts utifrån resonemang att låta priset eller kostnaden efter återbäring för ett läkemedel variera beroende på användning i mono- respektive kombinationsterapi.

De analyser som presenteras i detta avsnitt utgår från dagens möjligheter och förutsättningar. Detta innefattar såväl de rättsliga utgångspunkter som myndigheten har att förhålla sig till (förmånslagen, förvaltningslagen och offentlighets- och sekretesslagen) som de möjligheter och brister som finns avseende uppföljning av läkemedelsanvändning.

5.3 Denna utredning tar avstamp i slutsatser från tidigare arbeten

TLV har i tidigare arbeten belyst utmaningar med utvärdering och prissättning av läkemedel som används i kombination och undersökt hur konkreta lösningar kan se ut. Nedan följer en kort redogörelse för TLV:s tidigare arbete kopplat till detta.

5.3.1 Regeringsuppdrag om ATMP och precisionsmedicin respektive uppföljning av läkemedelsanvändning

TLV har i rapporten för ett tidigare regeringsuppdrag (2), bland annat konstaterat att:

- Huvudutmaningen är att åstadkomma en kostnad för kombinationen som inte är summan av priset för de ingående läkemedlen när de används i monoterapi.
- Utmaningarna hanteras bäst i modeller som tillåter flexibla betalnings- och prismekanismer.
- En del av lösningen kan vara att läkemedlet som är prissatt utifrån användning i monoterapi får ett lägre pris när det används i kombination.
- Att lösningen under de närmaste åren kommer att baseras på avtal mellan företag och regioner.

TLV har vid flera tidigare tillfällen lyft behovet av att, på nationell nivå, kunna följa upp att en patient har behandlats med ett klinikläkemedel(3, 4).

TLV kan följa upp läkemedel som expedieras mot recept på apotek och vissa frågor om hur läkemedlet används kan besvaras med uppgifter från läkemedelsregistret och patientregistret. Det finns i dagsläget dock inga möjligheter till nationell uppföljning av klinikläkemedel på individnivå vilket begränsar möjligheten att heltäckande följa upp kombinationsbehandlingar.

Många cancerläkemedel används i kombinationer där både förmåns- och klinikläkemedel ingår. För att det ska vara meningsfullt att till exempel teckna avtal som baseras på att en viss återbäringsnivå endast infaller då två eller flera läkemedel används i kombination, behöver denna användning kunna följas upp. Med bättre tillgång till relevanta data och analysmetoder ökar möjligheterna för TLV att säkerställa att läkemedel används till en rimlig kostnad.

5.3.2 En pilot kring prissättning av läkemedel i kombination

TLV genomförde 2019 ett utvecklingsarbete och pilotprojekt på förfrågan från NT-rådet (5). Syftet med arbetet var att utforska möjligheter till förhandlingslösningar mellan regioner och företag som skapar bättre förutsättningar att kunna resultera i prissänkningar och därmed en ökad tillgång av nya kombinationsbehandlingar. I detta arbete konstaterade TLV bland annat att:

- Det finns ett behov av strukturerade och transparenta processer för både förhandling och uppföljning av eventuella avtal.
- En av utmaningarna vid avtalslösningar är den sekretess som kan finnas kring vissa uppgifter i upphandlingsavtal och sidoöverenskommelser.

I rapporten resonerade TLV även kring upprättandet av en plattform där regionrepresentanterna och flera företag ges möjlighet att kommunicera och förhandla simultant kring en kombinationsbehandling. På grund av rätten till partsinsyn framhölls dock att det vore problematiskt om denna IT-plattform tillhandahålls av TLV.

5.3.3 Gemensamt arbete mellan Lif och regionerna

Regionerna och Lif har genomfört ett projekt med målsättningen att åstadkomma praktiska lösningar som innebär att förutsättningarna för att kombinationsbehandlingar kan bedömas kostnadseffektiva förbättras. TLV har gett stöd till projektet genom att bidra med kompetens och kunskap inom detta område men har inte varit en part i projektet. Arbetet har syftat till att hitta lösningar kring förhandling vad gäller kombinationsbehandlingar som utgörs av två klinikläkemedel vilket hanteras inom ramen för NT-rådets process.

Denna rapport publicerades i juni 2023 (22).

5.4 Utredningen utgår från den process som TLV har för förmånsansökningar

TLV:s analyser utgår från processen för förmånsansökningar och trepartsöverläggningar, och att det är två högt prissatta läkemedel som utgör kombinationsterapi. En kombinationsterapi kan visserligen omfattas av två eller fler läkemedel men TLV har för överskådlighetens skull begränsat framställningen i rapporten till att endast omfatta två läkemedel.

Kombinationsbehandlingar som hanteras inom processen för förmånsansökningar kan utgöras av såväl förmånsläkemedel som klinikläkemedel. Det avgörande avseende avgränsningen för detta uppdrag är således inte vilken typ av läkemedel

(förmånsläkemedel eller klinikläkemedel) som avses, utan inom vilken process på TLV som läkemedlen utvärderas.

Av de hälsoekonomiska bedömningar som TLV har genomfört avseende läkemedel som används i kombination inom cancerområdet, har merparten av kombinationsterapierna utgjorts av två eller flera klinikläkemedel. TLV har, inom ramen för denna utredning, dragit nytta av de lärdomar och erfarenheter som erhållits från dessa.

5.5 Möjligheter till en förstärkt process

I detta avsnitt utgår TLV från att det finns två berörda företag och två läkemedel som används i kombination. Med företag 1 avses det företag som marknadsför läkemedel A och som ansöker om förmån för när läkemedel A ska användas i kombination med läkemedel B. Läkemedel B marknadsförs av ett annat företag (företag 2) och kan antingen vara ett förmånsläkemedel eller ett klinikläkemedel.

Utgångspunkten för TLV:s analys är att förutsättningarna för företag 2 att vara involverad i processen när företag 1 ansöker om förmån behöver förbättras. Vi behöver en process som möjliggör för företag 2 att anpassa kostnaden för användning av sitt läkemedel B med anledning av det andra företags förmånsansökan. TLV har utifrån denna utgångspunkt identifierat några tänkbara förstärkningar av processen. Det övergripande syftet är att kombinationsbehandlingar i större utsträckning sammantaget ska ha ett ansökt pris eller kostnad efter återbäring som kan bedömas som rimligt enligt 15 § förmånslagen.

5.5.1 Utgångspunkter för prövningen av en förmånsansökan avseende ett kombinationsläkemedel

TLV fattar beslut om att läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna utifrån en värdebaserad prissättning som regleras i förmånslagen och som följer hälso- och sjukvårdens etiska plattform. Det finns ingen särreglering för kombinationsbehandlingar utan TLV har vid sin prövning av en förmånsansökan för en kombinationsbehandling att förhålla sig till samma juridiska ramverk som för läkemedel i monoterapi. Detta gäller såväl handläggningsregler som materiella bestämmelser i förmånslagen, enligt vilka TLV ska pröva en ansökan.

Den nivå av betalningsvilja som TLV tillämpar för läkemedel i monoterapi är densamma som för läkemedel i en kombinationsbehandling. Många läkemedel som ges i monoterapi har ofta ett pris som medför att kostnaden för läkemedlet ligger nära gränsen för den nivå av betalningsvilja som TLV bedömer som rimlig i relation till de hälsovinster som behandlingen ger. Det medför att det finns en överhängande risk för att kostnaden för en kombinationsbehandling uppgår till en sådan nivå att den inte kan anses vara rimlig enligt 15 § förmånslagen.

I de fall där kostnaden för kombinationsbehandlingen inte bedöms som rimlig är det inom ramen för ärendet idag endast det sökande företaget (företag 1) som ges

möjlighet att påverka den totala kostnaden genom att justera sitt ansökta pris eller teckna ett avtal (sidoöverenskommelse) med regionerna.

Inom ramen för TLV:s handläggning och innan TLV fattar beslut i ett förmånsärende har företaget och regionerna rätt till överläggning enligt 9 § förmånslagen. Så kallade trepartsöverläggningar ger bland annat möjlighet för företag och regioner att diskutera sänkningar av pris eller teckna avtal (sidoöverenskommelser) som innebär att kostnaden för användningen av läkemedlet blir lägre än vad den skulle ha blivit med det av företaget ansökta priset. Trepartsöverläggningar blir av om det finns ett intresse hos såväl företag 1 (sökande) som regionerna.

Beroende på hur stor påverkan som läkemedel B:s kostnad har på den totala kostnaden för kombinationsbehandlingen kan det räcka att kostnaden för läkemedel A sänks för att den totala kostnaden ska bedömas vara rimlig. Vid sådana situationer har företag 1 möjlighet att själv påverka utfallet.

Det kan dock uppstå situationer där den totala kostnaden för kombinationsbehandlingen blir för hög för att bedömas som rimlig, även om läkemedel A är gratis. Vid sådana situationer har företag 1 inte själv möjlighet att påverka utfallet utan det krävs att även företag 2 justerar kostnaden för läkemedel B. Enligt 9 § förmånslagen är det endast det sökande företaget (företag 1) som ges tillfälle till överläggning och därmed möjlighet att teckna ett avtal (sidoöverenskommelse).

5.5.2 Överläggningsrätt med TLV och regionerna inom ramen för dagens lagstiftning

De vanligtvis höga kostnaderna för kombinationsbehandlingar är en utmaning. En tydlig fördel med att vid intresse även låta företag 2 överlägga och förhandla med regionerna är att det därmed kan bli två företag som förhandlar med regionerna om priset för varsitt läkemedel. Parterna kan välja att förhandla om all användning av läkemedlen eller enbart användning i kombination. Därmed skulle chanserna öka för att kostnaderna för kombinationsbehandlingar i större utsträckning skulle kunna bedömas som rimliga.

Enligt 9 § förmånslagen är det som framgått ovan endast det sökande företaget som vid nyansökan har rätt att överlägga med TLV och regionerna, en överläggning som kan resultera i en sidoöverenskommelse. Företag 2 har alltså inte någon rätt till överläggning med anledning av att företag 1 ansöker om subvention. Om läkemedel B redan ingår i läkemedelsförmånerna finns det dock en möjlighet för regionerna och företag 2 att ansöka om en prisändring för läkemedel B enligt 13 § förmånslagen, vilket i sin tur resulterar i en överläggningsrätt för den som begär ändring. Även om det enligt 13 § förmånslagen endast är den som begär en prisändring som har rätt till överläggning finns det inga hinder mot att genomföra trepartsöverläggning även i ett ärende om prisändring för det fall företagen och regionerna önskar det. Om ansökan om prisändring görs i samband med att företag 1 ansöker om subvention, samtidigt som regionerna och företagen använder sin överläggningsrätt, skapas en situation där förhandlingar kan genomföras parallellt

för båda läkemedlen i en kombination. Även företag 2 ges då möjlighet att anpassa kostnaden för sitt läkemedel B genom avtal, förutsatt att regionerna är villiga att ingå avtal.

En nackdel med denna hantering är att den endast går att använda om läkemedel B i kombinationen redan ingår i läkemedelsförmånerna. Ansökan om prisändring kan inte göras för ett klinikläkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna och en överläggningsrätt kan därmed inte bli aktuell. Överläggningsrätten är också beroende av att regionerna eller företag 2 väljer att ansöka om prisändring och att parterna är överens om att inleda trepartsöverläggning. En annan svårighet rör informationsöverföringen vad gäller uppgifter av betydelse för förhandlingarna, men som är föremål för sekretess. Det kan till exempel handla om uppgifter angående läkemedel A:s kostnadseffektivitetsanalys. Eftersom företag 1 i dessa situationer har ett intresse av att förhandlingen avseende läkemedel B lyckas bör detta kunna lösas genom att företag 1 efterger sekretessen för de uppgifter som är mest kritiska. Eftergift av sekretess medför inte att uppgifterna inte längre omfattas av sekretess enligt 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen, utan innebär att företaget ger TLV rätt att dela sekretessbelagda uppgifter med ett annat företag. Sekretessen består och TLV får inte dela informationen med någon annan än den som sekretessen har hävts emot. Sekretessen kan efterges med eller utan förbehåll. Ett förbehåll innebär att den fysiska person som har fått sekretessbelagda uppgifter inte har rätt att lämna dessa vidare eller att utnyttja dessa. Företagen kan även genom sekretessavtal förbinda sig att inte sprida varandras känsliga uppgifter vidare. Företagen reglerar i så fall detta utan någon åtgärd från TLV.

En ytterligare svårighet är att hanteringen också förutsätter att uppgift om den avtalade faktiska (lägre) kostnaden för läkemedel B, det vill säga kostnaden efter återbäring, tillförs ärendet för läkemedel A. Denna uppgift omfattas av sekretess och partsinsynen (det vill säga partens rätt att ta del av allt material som har tillförts ärendet) gäller även sekretessbelagda uppgifter. Utgångspunkten är alltså att företag 1 då får rätt att ta del av den sekretessbelagda uppgiften angående läkemedel B. Av nuvarande standardskrivning i sidoöverenskommelserna framgår att det finns särskild anledning att anta att företaget kan komma att lida skada om uppgifter avseende vissa nivåer röjs till tredje man. TLV har också tidigare bedömt att företagen kan antas lida skada om sådan uppgift röjs. Den enda begränsning som finns i den mycket långtgående rätten till insyn för den som är part enligt förvaltningslagen är det som följer av regleringen i offentlighets- och sekretesslagen. Partsinsynen begränsas endast om det är av synnerlig vikt av hänsyn till något allmänt eller enskilt intresse att det sekretessbelagda materialet inte röjs (10 § förvaltningslagen, vilken hänvisar till 10 kap. 3 § offentlighets- och sekretesslagen). I ett pågående utvecklingsarbete utreder TLV om det är möjligt att inom ramen för ett subventionsärende och under vissa förutsättningar begränsa partsinsynen och gentemot sökande företag sekretessbelägga uppgift om jämförelsealternativets avtalade återbäringsnivå och andra uppgifter av betydelse för den faktiska kostnaden. Utvecklingsarbetet avser alltså samma typ av sekretessbelagda uppgifter som det blir fråga om i den här beskrivna situationen,

men situationen är inte densamma. TLV bedömer att slutsatserna från utvecklingsarbetet skulle kunna få betydelse även för den här aktuella situationen.

TLV har i dagsläget inte någon särskild process som syftar till att stärka förutsättningarna för regionerna att ansöka om prisändring i den aktuella situationen. Befintliga strukturer består av månatliga fullmaktsmöten, vars huvudsakliga syfte är att säkerställa regionernas aktiva deltagande kring värdering av nya läkemedel, diskutera möjliga trepartsöverläggningar och följa upp fattade beslut och ställningstaganden. Som ett komplement till fullmaktsmötena hålls även regiondialogmöten avseende produkter som redan ingår i förmånerna, i syfte att på ett strukturerat sätt utbyta information om produkter eller terapiområden som ett led i TLV:s uppföljningsarbete. TLV bedömer att det inom ramen för dessa forum för samverkan finns möjlighet att stärka regionernas förutsättningar att ansöka om prisändring och delta i trepartsöverläggningar i nu aktuella situationer.

Den möjlighet till trepartsöverläggning med företag 2 som beskrivits ovan innehåller ett antal utmaningar och förutsätter att såväl regionerna som företag 2 vill delta i dessa. Beroende på hur en sidoöverenskommelse utformas uppstår även frågor om det finns tillräcklig möjlighet till uppföljning, se vidare nedan. TLV behöver därför analysera förutsättningarna ytterligare och samverka med regioner och företag för att möjliggöra fler förhandlingar med företag 2 i en kombination framöver.

5.5.3 TLV föreslår en översyn av överläggningsrätten

Möjligheten för företag 2 att överlägga med TLV och regionerna i samband med att företag 1 ansöker om subvention är idag, som framgått ovan, begränsade. Det är endast om företag 2 har subvention för läkemedel B i kombinationen som en överläggning kan initieras genom en ansökan om prisändring. För att stärka möjligheterna för företag 2 att kunna ingå avtal som sänker priset på läkemedel B i en kombination, oavsett om läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna eller inte, föreslår TLV därför att regeringen initierar en översyn av överläggningsrätten i 9 § förmånslagen. Översynen skulle syfta till att utreda möjligheten att utvidga rätten till överläggning så att den gäller även den som marknadsför ett läkemedel som ska tas i kombination med det läkemedel som en ansökan enligt förmånslagen avser. En sådan översyn bör också inkludera en överläggningsrätt för regionerna och företag vid TLV:s omprövningar, vilket TLV tidigare lyft ett behov av. En överläggningsrätt vid omprövningar skulle också påverka möjligheten till överläggning för företag 2. Om företag 2 har subvention skulle TLV då genom att initiera en omprövning också möjliggöra en överläggning.

TLV bedömer att en överläggningsrätt för företag 2 även skulle kunna gälla om läkemedel B är ett klinikläkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna, vilket skulle innebära en skillnad mot den överläggningsrätt som finns idag. Vid nyansökan är det idag endast sökande företag och regionerna som har rätt till trepartsöverläggning. TLV har inom ramen för det här uppdraget inte närmare analyserat om en sådan utvidgad överläggningsrätt skulle medföra behov av andra ändringar i processen eller andra författningsändringar. Även i denna situation

uppstår frågor om det finns tillräcklig möjlighet till uppföljning beroende på hur en sidoöverenskommelse utformas, se vidare nedan. Frågan om en utvidgad överläggningsrätt behöver därför analyseras ytterligare.

5.5.4 Kan annan än sökanden betraktas som part i ett förmånsärende?

Ett sätt att stärka möjligheterna och förutsättningarna för företag 2 att anpassa sin kostnad i samband med att företag 1 ansöker om subvention för läkemedel A skulle vara att betrakta företag 2 som part i ärendet avseende läkemedel A. Företag 2 skulle då involveras i ärendet och få rätt till partsinsyn. TLV har därför analyserat de juridiska förutsättningarna för att betrakta företag 2 som part.

Begreppet part är inte definierat i lag. För att bli betraktad som part i ett förmånsärende hos TLV behöver ett företag som huvudregel företa en aktiv handling, det vill säga lämna in en ansökan avseende ett läkemedel. En förutsättning för att någon annan än sökanden ska kunna anses vara part i ett förmånsärende hos TLV är att denne bedöms ha ett sådant intresse i saken som ger en rätt att överklaga det kommande beslutet, det vill säga att företaget är saklegitimerat. Frågan om ett företag som marknadsför läkemedel B i en kombination har rätt att överklaga ett beslut om subvention avseende läkemedel A har inte prövats. Det kan dock konstateras att företag 2 har ett visst intresse i saken eftersom subvention av läkemedel A kan påverka försäljningen av läkemedel B. Det förhållandet att någon har ett visst intresse i saken och kan överklaga innebär inte alltid att denne också ska betraktas som part hos beslutsmyndigheten. Intresset måste också ha en viss styrka för att det ska medföra att företaget kan anses som part. Om företagens intresse är erkänt av rättsordningen, dvs. på något sätt uttryckt i författning, skulle det kunna tala för att företaget ska betraktas som part.

TLV kan konstatera att förmånslagen är utformad utifrån tanken om att subvention söks för ett läkemedel i monoterapi, exempelvis formuleringar i 8 och 15 §§ förmånslagen om "den som marknadsför ett läkemedel" och "ett receptbelagt läkemedel". Ett beslut om subvention avser också priset för ett läkemedel, oavsett om det ska tas i kombination med ett annat läkemedel eller inte. Det andra företaget i kombinationen har i dagsläget inte heller någon i författning uttryckt rättighet när företag 1 ansöker om subvention, t.ex. saknar företaget överläggningsrätt vilket vi berört ovan.

Om företag 2 trots detta skulle anses ha ett så starkt intresse i saken att det skulle vara att betrakta som part uppstår ett antal konsekvenser som skulle behöva hanteras. Partsinsynen enligt förvaltningslagen ger part en vidsträckt inblick i ärendehandläggningen som inte enbart rör det underlag och de handlingar som parten själv har gett in, utan allt som har tillförts ärendet omfattas och ska på begäran av part delas med denne. Det finns alltid material i ett förmånsärende som är känsligt och därför är föremål för sekretess hos TLV. Partsinsynen gäller dock även sekretessbelagt material. Det kan sannolikt antas att företag 1 skulle kunna lida skada om företag 2 får del av allt material som företag 1 tillfört ärendet. Partsinsynen begränsas endast om det är av synnerlig vikt av hänsyn till något allmänt eller enskilt intresse att sekretessen inte röjs.

Med beaktande av förmånslagens utformning bedömer TLV sammantaget att det inte finns anledning att i dagsläget ändra bedömningen att endast sökande företag är part i ett förmånsärende hos TLV. TLV ser dock samtidigt att det kan finnas skäl att återkomma till frågan.

5.6 Möjlighet till uppföljning av kombinationsbehandling

För att patienter ska få tillgång till kombinationsbehandlingar är det angeläget att hitta metoder för en rimlig prissättning av denna typ av behandlingar. En lösning är att ett läkemedel får ett lägre pris eller kostnad endast när det används i kombination. Regionerna och företagen kan välja att förhandla om återbäring enbart för användningen av läkemedlet i kombination, i stället för all användning av läkemedlet. För att sådan lösning ska kunna tillämpas krävs dock att det går att definiera och följa upp när en kombinationsbehandling har skett. I detta avsnitt undersöker TLV möjligheter att följa upp och identifiera användningen av läkemedel i kombination utifrån i dagsläget tillgängliga data.

5.6.1 Att identifiera hur användningen av ett läkemedel har sett ut

För att det ska vara meningsfullt för parterna att ingå en överenskommelse som bygger på att en viss återbäring endast gäller om en produkt används tillsammans med en annan, måste det finnas en överenskommen metod att identifiera just denna användning. Idag saknas möjlighet att, på nationell nivå på ett automatiserat sätt, följa användningen av läkemedel som förskrivs på rekvisition, vilket begränsar i vilka situationer en sådan modell blir applicerbar.

TLV har i detta uppdrag undersökt möjligheter för att följa upp och identifiera användningen av läkemedel i kombination i de nationella hälsodataregistren.

5.6.2 Hur definieras att kombinationsbehandling sker?

Om en annan kostnad eller pris ska vara applicerbar för om behandling 1 har kombinerats med behandling 2 krävs att man kan definiera när kombinationsbehandling har skett. Det enkla sättet att definiera detta är att en patient som behandlats med båda produkterna har fått kombinationsbehandling och priset ska vara ett annat än om de inte kombinerats. Detta ter sig vara enkelt i fallet som presenteras i figur 13.



Figur 11. Patienten har behandlats med båda produkter under exakt samma tillfälle.

Det är uppenbart att behandlingen skett samtidigt och det är enkelt att beräkna hur återbäringen ska beräknas. I andra fall blir det svårare. Om en produkt först används och senare en annan, är det fortfarande kombinationsbehandling (se figur 14)?

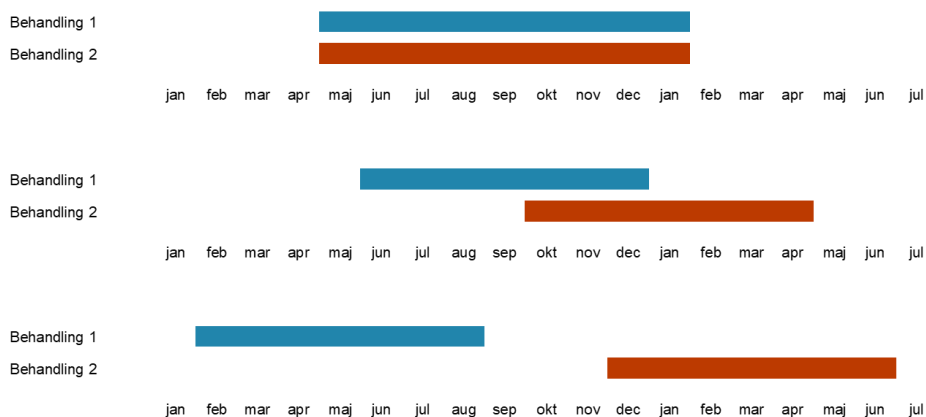


Figur 12. Om en individ vid något tillfälle använt respektive läkemedel, definieras då behandlingen ha skett i kombination även om de olika behandlingsperioderna inte överlappar?

Nedan beskrivs olika definitioner för när en kombinationsbehandling kan anses ha skett och vilken följd som olika definitioner får på den kostnad som ska betalas för behandlingarna.

Definition 1

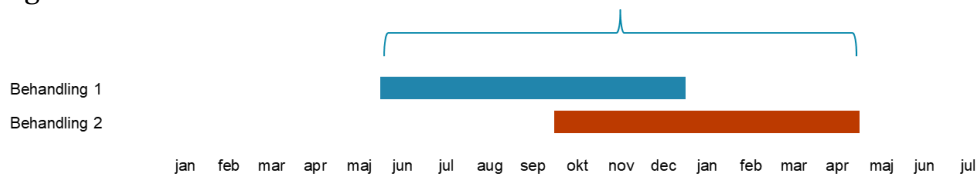
Definition 1 antar att all expediering av två läkemedel som ingår i en kombinationsbehandling genererar återbäring om individen vid något tillfälle hämtat ut båda läkemedlen. Det leder till att även om behandlingen inte skett vid samma tidpunkt definieras det som att kombinationsbehandling har skett för en individ. I figur 15 visas olika scenarion för att en kombinationsbehandling har skett enligt definition 1.



Figur 13. Definition 1 innebär att en patient, vid något tillfälle, har fått båda behandlingarna, Oavsett om det skett samtidigt eller inte så antas en kombinationsbehandling ha skett.

Definition 2

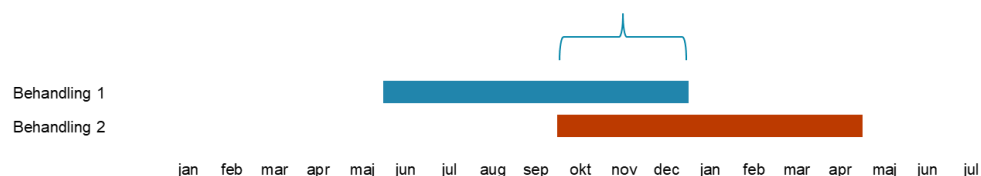
Definition 2 bygger på att behandling med båda läkemedel som utgör kombinationen sker samtidigt under en viss period men behandling med det ena läkemedlet påbörjas tidigare och/eller avslutas senare än det andra. Detta visas i figur 16.



Figur 14. Definition 2 innebär att en patient vid något tillfälle fått båda behandlingarna och all behandling före och efter inkluderas i definitionen av en kombinationsbehandling och i den sänkta kostnaden.

Definition 3

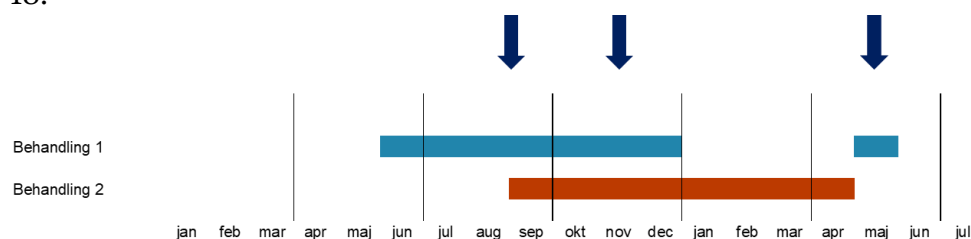
Definition 3 bygger på att expediering av båda läkemedel som utgör kombinationsbehandlingen sker inom samma tidsintervall. Enbart under den överlappande tidsperioden antas kombinationsbehandling ha skett och endast denna period inkluderas i återbäringen vilket visas i figur 17.



Figur 15. Definition 3 innebär att en patient vid något tillfälle fått båda behandlingarna och enbart den del av behandlingen som skett samtidigt inkluderas i den sänkta kostnaden.

Definition 4

Definition 4 grundar sig i att båda läkemedel som ingår i kombinationsbehandlingen expedieras inom ett och samma kvartal. All användning av något av dessa läkemedel inom kvartalet definieras då som en kombinationsbehandling och ingår i beräkningen av återbäring. Detta visas i figur 18.



Figur 16. Definition 4 innebär att en patient erhåller båda behandlingarna inom ett kvartal och all användning av båda läkemedel inom det kvartalet inkluderas i en sänkt kostnad.

Det finns inget självklart svar på vilken definition av när en kombinationsbehandling sker som är den mest optimala/korrekta. Det som framför allt är viktigt är att detta är transparent och samtliga parter är införstådda med vilken definition som ska användas. För att visa hur stor skillnad olika definitioner kan resultera i har ett fiktivt exempel skapats som är baserat på faktiska uppgifter över läkemedelsexpediering. Läkemedlen som valdes är Ninlaro och Revlimid där faktisk användning för dessa läkemedel hämtas från läkemedelsregistret där samtliga receptexpedieringar finns tillgängliga. Det antas att en månads behandling med respektive läkemedel kostar 50 000 kronor och att priset är 25 procent lägre för respektive produkt vid kombinationsbehandling. Därefter beräknas hur stor återbäring som skulle skett för de olika scenarierna med olika definitioner av kombinationsbehandling. Resultaten av detta visas i tabell 4.

Tabell 4 Fiktiva scenarion för hur olika definitioner av kombinationsbehandling påverkar kostnaden för behandlingen. Beräkningar baseras på data från användning av Revlimid och Ninlaro.

	Definition 1	Definition 2	Definition 3	Definition 4
Antal individer	575	324	324	296
Antal förpackningar Ninlaro	3893	2522	2192	1949
Antal förpackningar Revlimid	9017	5569	1986	1894
Återbäring Ninlaro	48 662 500	31 525 000	27 400 000	24 362 500
Återbäring Revlimid	112 712 500	69 612 500	24 825 000	23 675 000
Total återbäring	161 375 000	101 137 500	52 225 000	48 037 500

Som förväntat blir återbäringen större när en mer frikostig definition på när kombination skett appliceras (definition 1). Definition 2 och 3 har samma antal patienter då definitionen är att individen haft överlappande behandlingar men definition 3 kommer att ha färre antal expedierade förpackningar då enbart expediering i samma tidsperiod inkluderas i återbäringen. Ju fler behandlingar som definieras som kombination desto större blir återbäringen. Definition 3 och 4 har mer eller mindre samma återbäring och det är värt att notera att definition 4 är mycket lättare att beskriva i en plan för uppföljning. Definition 3, då enbart den del av behandlingen som överlappat är kombinationsbehandling, kräver bland annat att man bestämmer hur länge en behandling räcker då expedieringen enbart beskriver *när* ett recept hämtades ut. Det är rimligt att tänka sig att de expedierade läkemedlen räcker en viss tid och då måste behandlingstiden även inkludera denna tid. Därför är definition 4 den enklaste definitionen att beskriva tekniskt för att sedan kunna beskrivas i ett avtal.

5.6.3 TLV:s konklusioner av dataanalysen

Olika definitioner på när kombinationsbehandling skett har stor påverkan på en eventuell återbäring. Det viktigaste är att samtliga parter är överens om hur sådan ska definieras innan ett eventuellt avtal tecknas. TLV konstaterar att det lättaste sättet att definiera kombination är kvartalsuppdelningen där expediering under samma tidsperiod definierar kombination (se figur 18). Alla olika definitioner går rent tekniskt att åstadkomma men kräver mer eller mindre detaljer i ett kontrakt för att inte senare kunna tolkas på olika sätt.

5.7 Avslutande reflektioner och nästa steg

Utvecklingen avseende kombinationsterapier sker i snabb takt. TLV förväntar sig framöver att antalet godkända indikationer för respektive behandling och antalet läkemedel som ingår i specifika kombinationer ökar.

TLV har identifierat och utrett möjliga förändringar som kan underlätta de svårigheter som uppstår när ett företag (1) som marknadsför ett läkemedel (A), som används i kombination med ett annat läkemedel (B) som marknadsförs av ett annat

företag (2), ansöker om subvention och kostnaden för läkemedel B är hög. Utgångspunkten för analysen har varit att förbättra förutsättningarna för företag 2 att vara involverad i processen när företag 1 har ansökt om subvention.

En lösning som möjliggör för företag 2 att anpassa kostnaden för sitt redan subventionerade läkemedel B är om en ansökan om prisändring initieras av företag 2 eller regionerna för läkemedel B, i samband med att företag 1 ansöker om subvention för läkemedel A. Genom detta skapas en situation där trepartsöverläggningar med förhandling om eventuell återbäring kan inledas parallellt för båda läkemedlen i en kombination. En sådan lösning är dock endast genomförbar när läkemedel B redan ingår i läkemedelsförmånerna. Det finns också ett antal utmaningar kopplade till lösningen och TLV behöver därför analysera förutsättningarna ytterligare och samverka med regioner och företag för att möjliggöra fler förhandlingar med företag 2 i en kombination framöver.

TLV föreslår även att regeringen initierar en översyn av överläggningsrätten. En sådan översyn bör avse frågan om rätten till överläggning även ska gälla den som marknadsför ett läkemedel som ska tas i kombination med det läkemedel som en ansökan enligt förmånslagen avser, oavsett om det andra läkemedlet omfattas av läkemedelsförmånerna eller inte. Även frågan om överläggningsrätt för regionerna och företag vid TLV:s omprövningar bör omfattas av en sådan översyn.

TLV vill återigen lyfta behovet av att kunna följa upp användning av klinikläkemedel på individnivå. TLV har i tidigare arbeten uttryckt behov av mer heltäckande data och möjlighet att, på nationell nivå, kunna följa upp förekomsten av att klinikläkemedel har administrerats till en enskild patient. Utöver att kunna följa upp när en kombinationsbehandling har skett konstaterar TLV att i de fall regionerna och företagen väljer att förhandla om en återbäring enbart för användning av läkemedlet i kombination spelar det stor roll hur kombinationsbehandlingen definieras. TLV har identifierat fyra olika sätt att definiera en kombinationsbehandling och analyserat vilken påverkan de olika tillvägagångssätten får på återbäringens storlek.

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Beräkning och betalning - Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin 2022.
2. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala? Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP. 2021.
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor.
https://www.tlv.se/download/18.2fb232d9174ba11bd5bb0054/1601626715921/uppfoljning_av_cancerlakemedel_och_andra_lakemedel_via_alternativa_datakallor.pdf; 2020.
4. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Uppföljning med hjälp av alternativa datakällor med fokus på cancer 2022.
5. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Rapport om utvecklingsarbete för kombinationsbehandlingar.
https://www.tlv.se/download/18.712e4492176338de43b22629/1607506759078/rapport_utvecklingsarbete_kombinationsbehandlingar_2020.pdf; 2020.
6. European Medicines Agency. CAT quarterly highlights and approved ATMPs (EMA/CAT/247792/2023), 31 May 2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-may-2023_en.pdf; 2023.
7. SBU. Långtidseffekter av ATMP. SBU 2022/871 25 januari 2023; 2023.
8. B. J. Shea, Hamel C., Wells G. A., Bouter L. M., Kristjansson E., Grimshaw J., et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.
9. J. Erdos, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;39:1-10.
10. L. Zhang, Shen X., Yu W., Li J., Zhang J., Zhang R., et al. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Med.* 2021;53(1):1547-59.
11. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Tilläggsanalys - Hälsoekonomisk bedömning av Luxturna (voretigen neparvovec).
https://www.tlv.se/download/18.129f584917976cd4f813cfbc/1621589222499/bed210521_luxturna.pdf; 2021.
12. J. W. Bainbridge, Mehat M. S., Sundaram V., Robbie S. J., Barker S. E., Ripamonti C., et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1887-97.

13. NT-rådet. Vilka läkemedel omfattas av nationell samverkan och processen för ordnat införande?
<https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/beslutomsamverkan.5.4771ab7716298ed82ba97add.html> [
14. NT-rådet. NT-rådet rekommenderar Libmeldy baserat på gemensam nordisk förhandling.
<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/ntradetrekommenderarlibmeldybaseratpagemensamnordiskforhandling.5.79121952185boe3c275d95f2.html>; 2023.
15. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. Förutsättningar för utfallsbaserade avtal.
[https://janusinfo.se/download/18.5ff94613186fe162950305f5/1679899380906/SMA%20\(Spinraza\)%20-%20of%20C3%B6ruts%20-%20A4ttningar%20utfallsbaserade%20avtal%20230323.pdf](https://janusinfo.se/download/18.5ff94613186fe162950305f5/1679899380906/SMA%20(Spinraza)%20-%20of%20C3%B6ruts%20-%20A4ttningar%20utfallsbaserade%20avtal%20230323.pdf); 2023.
16. Nordiskt läkemedelsforum (NLF). Nordic Pharmaceutical Forum Strategy for 2023-2025.
https://janusinfo.se/download/18.2a307411879c9a4b39db0f/1681990315127/NLF%20strategy%20-%20Final_190423.pdf; 2023.
17. NT-rådet. Ny strategi stärker det nordiska läkemedelssamarbetet
<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/nyheter/nyheter/nystrategistarkerdetnordiskalakemedelssamarbetet.5.2a307411879c9a4b39d84f.html>2023 [
18. Regeringskansliet. Uppdrag att fortsätta utveckla metoder för hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och betalningsmodeller för avancerade terapiläkemedel
<https://www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2022/06/pressmeddelande-uppdrag-till-tlv-ska-sakra-andamalsenlig-tillgang-till-lakemedel/2022> [
19. M. Wenzl, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states. OECD Health Working Papers. 2019;No. 115.
20. Amgros. Alternative Aftalemodeller
<https://amgros.dk/media/3598/oversigt-over-alternative-aftalemodeller-amgros-2022.pdf>2022 [
21. Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Ekonomirapporten, maj 2023 - Om kommunernas och regionernas ekonomi.
<https://skr.se/download/18.350b880c187eac0496278173/1684159558887/>; 2023.
22. NT-rådet och regionernas samverkansmodell för läkemedel Lif. Rapport från partsgemensamt projekt för att stärka tillgången på utmanande kombinationsbehandlingar inom cancerområdet.
<https://janusinfo.se/download/18.606fbbe318896b9a88e232a5/1686232969647/Rapport%20fr%C3%A5n%20partsgemensamt%20projekt%20inom%20canceromr%C3%A5det%202023-06-07.pdf>; 2023.

Bilagor

Bilaga 1 Publikationer som exkluderats på grund av bristande relevans

SBU:s upplysningstjänst formulerade, tillsammans med TLV, urvalskriterier för kunskapssammanställningen enligt PICO-formatet. PICO (engelska: Population, Intervention, Control, Outcome) definierar den population, intervention, jämförelsegrupp och utfall som är relevant för att besvara delprojektets frågeställningar. Förutom PICO har TLV också ställt krav på studiedesign, publikationsdatum och språk.

En publikation bedömdes relevant om den uppfyllt samtliga urvalskriterier, vilka redovisas i tilläggstabell 1. Övriga publikationer exkluderades. De publikationer som exkluderats efter fulltextläsning och uppgift om exklusionskäl resovisas i tilläggstabell 2.

Tilläggstabell 5. Urvalskriterier för kunskapssammanställningen.

Urvalskriterier	
1. Population	Patienter med hematologiska cancersjukdomar; patienter med ärftliga/ genetiska sjukdomar
2. Intervention	ATMP
3. Jämförelsegrupp	Med eller utan kontroll
4. Utfall	Effekt över tid, varaktighet. Utfall som indikerar att effekten är kvarstående eller avtagande
5. Studiedesign	Systematiska översikter
6. Publikationsdatum	2018 och framåt
7. Språk	Engelska, danska, norska och svenska

Tilläggstabell 2. Publikationer som exkluderats efter fulltextläsning och uppgift om exklusionskäl.

Exkluderade publikationer	Exklusionskäl
1. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2020;13(4):33. Available from: https://doi.org/10.3892/mco.2020.2103 .	Uppfyller inte utfallskriterier
2. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N, et al. Prognostic Factors and Treatment- Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2021;110(6):1435-54. Available from: https://doi.org/10.1002/cpt.2247 .	Uppfyller inte utfallskriterier
3. Bhatt DK, Wekema L, Carvalho Barros LR, Chammas R, Daemen T. A systematic analysis on the clinical safety and efficacy of onco-virotherapy. <i>Mol Ther Oncolytics.</i> 2021;23:239-53. Available from: https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.09.008 .	Uppfyller inte utfallskriterier
4. Britten-Jones AC, Jin R, Gocuk SA, Cichello E, O'Hare F, Hickey DG, et al. The safety and efficacy of gene therapy treatment for monogenic retinal and optic nerve diseases: A systematic review. <i>Genet Med.</i> 2022;24(3):521-34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.013 .	Uppfyller inte utfallskriterier
5. Burgess FR, Hall HN, Megaw R. Emerging Gene Manipulation Strategies for the Treatment of Monogenic Eye Disease. <i>Asia Pac J Ophthalmol (Phila).</i> 2022;11(4):380-91. Available from: https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000545 .	Uppfyller inte utfallskriterier

6.	Böhnke A, Minartz C, Radeck-Knorre S, Schwenke C, Neubauer AS. Gene therapy for rare diseases: Differences to chronic therapy and example AADC-deficiency. <i>Gentherapie für seltene Erkrankungen: Unterschiede zu chronischer Therapie und Beispiel AADC-Mangel</i> . 2022;27(1):25-35. Available from: https://doi.org/10.1055/a-1629-7213 .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
7.	Cao JX, Gao WJ, You J, Wu LH, Liu JL, Wang ZX. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. <i>Cytotherapy</i> . 2019;21(7):769-81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.04.005 .	Uppfyller inte utfallskriterier
8.	Chen Z, Cheng Y, DeRemer D, Diaby V. Cost-effectiveness and drug wastage of immunotherapeutic agents for hematologic malignancies: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2021;21(5):923-41. Available from: https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1913056 .	Uppfyller inte utfallskriterier
9.	Cook M, Chauhan A. Clinical Application of Oncolytic Viruses: A Systematic Review. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020;21(20):1-36. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms21207505 .	Uppfyller inte utfallskriterier
10.	Costa LJ, Hari P, Berdeja JG, De Stefano V, Gay F, Hooper B, et al. Meta-analysis of ciltacabtagene autoleucel versus physician's choice therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2022;38(10):1759-67. Available from: https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2100651 .	Uppfyller inte utfallskriterier
11.	Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2021;16(1):47. Available from: https://doi.org/10.1186/s13023-021-01695-7 .	Uppfyller inte utfallskriterier
12.	Efficace F, Cannella L, Sparano F, Giesinger JM, Vignetti M, Baron F, et al. Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Hematologic Malignancies and Patient-reported Outcomes: A Scoping Review. <i>Hemasphere</i> . 2022;6(12):e802. Available from: https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000802 .	Uppfyller inte utfallskriterier
13.	Farmer C, Bullement A, Packman D, Long L, Robinson S, Nikram E, et al. Voretigene Neparvovec for Treating Inherited Retinal Dystrophies Caused by RPE65 Gene Mutations: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020;38(12):1309-18. Available from: https://doi.org/10.1007/s40273-020-00953-z .	Ej systematisk översikt
14.	Gao P, Ding G, Wang L. The efficacy and safety of oncolytic viruses in the treatment of intermediate to advanced solid tumors: a systematic review and meta-analysis. <i>Transl Cancer Res</i> . 2021;10(10):4290-302. Available from: https://doi.org/10.21037/tcr-21-905 .	Uppfyller inte utfallskriterier
15.	George LL, Deshpande SR, Cortese MJ, Kendall EK, Chattaraj A, Shah Z, et al. Emerging Targets and Cellular Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2021;21(11):741-51. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.06.003 .	Uppfyller inte utfallskriterier
16.	Gye A, Goodall S, De Abreu Lourenco R. A Systematic Review of Health Technology Assessments of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies in Young Compared With Older Patients. <i>Value Health</i> . 2022;25(1):47-58. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.07.008 .	Uppfyller inte utfallskriterier
17.	Haitz K, Khosravi H, Lin JY, Menge T, Nambudiri VE. Review of talimogene laherparepvec: A first-in-class oncolytic viral treatment of advanced melanoma. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2020;83(1):189-96. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.039 .	Uppfyller inte utfallskriterier
18.	Halford Z, Anderson MK, Bennett LL, Moody J. Tisagenlecleucel in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review of the Literature and Practical Considerations. <i>Ann Pharmacother</i> . 2021;55(4):466-79. Available from: https://doi.org/10.1177/1060028020948165 .	Uppfyller inte utfallskriterier
19.	Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, Kersten MJ, Einsele H, Jaeger U, et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. <i>Hemasphere</i> . 2021;5(2):e524. Available from: https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000524 .	Uppfyller inte utfallskriterier
20.	Ho JK, Borle K, Dragojlovic N, Dhillon M, Kitchin V, Kopac N, et al. Economic Evidence on Potentially Curative Gene Therapy Products: A Systematic Literature Review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2021;39(9):995-1019. Available from: https://doi.org/10.1007/s40273-021-01051-4 .	Uppfyller inte utfallskriterier

21. Horton RH, Saade D, Markati T, Harriss E, Bonnemann CG, Muntoni F, et al. A systematic review of adeno-associated virus gene therapies in neurology: the need for consistent safety monitoring of a promising treatment. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2022;93(12):1276-88. Available from: https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329431 .	Uppfyller inte utfallskriterier
22. Lalu M, Leung GJ, Dong YY, Montroy J, Butler C, Auer RC, et al. Mapping the preclinical to clinical evidence and development trajectory of the oncolytic virus talimogene laherparepvec (T-VEC): a systematic review. <i>BMJ Open</i> . 2019;9(12):e029475. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029475 .	Uppfyller inte utfallskriterier
23. Leroy BP, Fischer MD, Flannery JG, MacLaren RE, Dalkara D, Scholl HPN, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect. <i>Ophthalmic Res</i> . 2022. Available from: https://doi.org/10.1159/000526317 .	Uppfyller inte utfallskriterier
24. Li J, Tang Y, Huang Z. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: a systematic-review and meta-analysis of clinical trials. <i>Transl Cancer Res</i> . 2022;11(3):569-79. Available from: https://doi.org/10.21037/tcr-22-344 .	Uppfyller inte utfallskriterier
25. Li Z, Jiang Z, Zhang Y, Huang X, Liu Q. Efficacy and Safety of Oncolytic Viruses in Randomized Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020;12(6). Available from: https://doi.org/10.3390/cancers12061416 .	Uppfyller inte utfallskriterier
26. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2021;87(6):2428-43. Available from: https://doi.org/10.1111/bcp.14275 .	Uppfyller inte utfallskriterier
27. Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicatti M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. <i>J Clin Med</i> . 2022;11(7). Available from: https://doi.org/10.3390/jcm11071868 .	Uppfyller inte utfallskriterier
28. Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucl, Tisagenlecleucl, and Lisocabtagene Maraleucl for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Oncol</i> . 2021;11. Available from: https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698607 .	Uppfyller inte utfallskriterier
29. Messori A, Chiumente M, Mengato D. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Large B-Cell Lymphoma: Analysis of Overall Survival Based on Reconstructed Patient-Level Data. <i>Clin Ther</i> . 2022;44(12):1626-32. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.11.002 .	Ej systematisk översikt
30. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Bioussé V, Moster ML, Vignal-Clermont C, et al. Intravitreal Gene Therapy vs. Natural History in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Carrying the m.11778G>A ND4 Mutation: Systematic Review and Indirect Comparison. <i>Front Neurol</i> . 2021;12:662838. Available from: https://doi.org/10.3389/fneur.2021.662838 .	Ej systematisk översikt
31. Ni B, Hou J. Promising therapeutic approaches for relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Hematology</i> . 2022;27(1):343-52. Available from: https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2045724 .	Ej systematisk översikt
32. Papadouli I, Mueller-Berghaus J, Beuneu C, Ali S, Hofner B, Petavy F, et al. EMA Review of Axicabtagene Ciloleucl (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Oncologist</i> . 2020;25(10):894-902. Available from: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0646 .	Uppfyller inte utfallskriterier
33. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Luceron-Lucas-Torres M, Martinez-Garcia I, Rodriguez-Gutierrez E, Martinez-Vizcaino V. Onasemnogene abeparvovec in type 1 spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. <i>Hum Gene Ther</i> . 2022. Available from: https://doi.org/10.1089/hum.2022.161 .	Uppfyller inte utfallskriterier
34. Pasqui DM, Latorraca C, Pacheco RL, Riera R. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. <i>Eur J Haematol</i> . 2022;109(6):601-18. Available from: https://doi.org/10.1111/ejh.13851 .	Uppfyller inte utfallskriterier
35. Petrou P. Is it a Chimera? A systematic review of the economic evaluations of CAR-T cell therapy. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2019;19(5):529-36. Available from: https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1651646 .	Uppfyller inte utfallskriterier
36. Pinho-Gomes AC, Cairns J. Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Products by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE): An Updated Review. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2022;6(2):147-67. Available from: https://doi.org/10.1007/s41669-021-00295-2 .	Uppfyller inte utfallskriterier

37.	Raimond V, Kaltenbach E, Adam C, Lazzarotto S, Le Gales C, Perrier L, et al. Challenges raised by the economic evaluation of CAR-T-cell therapies. The review by the French National Authority for Health. <i>Bull Cancer</i> . 2021;108(12):1162-9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.09.001 .	Uppfyller inte utfallskriterier
38.	Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. <i>J Comp Eff Res</i> . 2022;11(5):347-70. Available from: https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216 .	Uppfyller inte utfallskriterier
39.	Roex G, Timmers M, Wouters K, Campillo-Davo D, Flumens D, Schroyens W, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. <i>J Hematol Oncol</i> . 2020;13(1):164. Available from: https://doi.org/10.1186/s13045-020-01001-1 .	Uppfyller inte utfallskriterier
40.	Salloum A, Koblinski J, Bazzi N, Zeitouni NC. Talimogene Laherparepvec in Non-Melanoma Cancers. <i>J Clin Aesthet Dermatol</i> . 2021;14(11):18-25.	Uppfyller inte utfallskriterier
41.	Shah N, Sussman M, Crivera C, Valluri S, Benner J, Jagannath S. Comparative Effectiveness Research for CAR-T Therapies in Multiple Myeloma: Appropriate Comparisons Require Careful Considerations of Data Sources and Patient Populations. <i>Clin Drug Investig</i> . 2021;41(3):201-10. Available from: https://doi.org/10.1007/s40261-021-01012-x .	Uppfyller inte utfallskriterier
42.	Sharma A, Easow Mathew M, Sriganesh V, Reiss UM. Gene therapy for haemophilia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2020;4(4):CD010822. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD010822.pub4 .	Uppfyller inte utfallskriterier
43.	Soldozy S, Mulligan KM, Zheng DX, Levoska MA, Cullison CR, Elarjani T, et al. Oncolytic Virotherapy for Melanoma Brain Metastases, a Potential New Treatment Paradigm? <i>Brain Sci</i> . 2021;11(10). Available from: https://doi.org/10.3390/brainsci11101260 .	Uppfyller inte utfallskriterier
44.	South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis((R)) for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. <i>Pharmacoecoon Open</i> . 2019;3(2):151-61. Available from: https://doi.org/10.1007/s41669-018-0102-3 .	Ej systematisk översikt
45.	Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. <i>Ann Pharmacother</i> . 2020;54(10):1001-9. Available from: https://doi.org/10.1177/1060028020914274 .	Uppfyller inte utfallskriterier
46.	Sun Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. <i>Cytotherapy</i> . 2022;24(9):940-53. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.009 .	Uppfyller inte utfallskriterier
47.	Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Adv Ther</i> . 2020;37(12):4877-93. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-020-01507-7 .	Uppfyller inte utfallskriterier
48.	Walton M, Sharif S, Simmonds M, Claxton L, Hodgson R. Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019;37(10):1209-17. Available from: https://doi.org/10.1007/s40273-019-00799-0 .	Uppfyller inte utfallskriterier
49.	Wright FC, Kellett S, Hong NJL, Sun AY, Hanna TP, Nessim C, et al. Locoregional management of in-transit metastasis in melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. <i>Curr Oncol</i> . 2020;27(3):e318-e25. Available from: https://doi.org/10.3747/co.27.6523 .	Uppfyller inte utfallskriterier
50.	Wu X, Zhang X, Xun R, Liu M, Sun Z, Huang J. Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel Administration in Lymphoma Patients With Secondary CNS Involvement: A Systematic Review. <i>Front Immunol</i> . 2021;12:693200. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693200 .	Uppfyller inte utfallskriterier
51.	Xie R, Bi X, Shang B, Zhou A, Shi H, Shou J. Efficacy and safety of oncolytic viruses in advanced or metastatic cancer: a network meta-analysis. <i>Virol J</i> . 2021;18(1):158. Available from: https://doi.org/10.1186/s12985-021-01630-z .	Uppfyller inte utfallskriterier
52.	Yang M, Awano H, Tanaka S, Toro W, Zhang S, Dabbous O, et al. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy. <i>Adv Ther</i> . 2022;39(5):1915-58. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-022-02089-2 .	Uppfyller inte utfallskriterier

53. Bisailon R, Mombo NN, Beha S, Brouard ME, Arbour S, Béland M. Avis: tisagenlecleucel pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë récidivante ou réfractaire. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux L'Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS) , 2021, avenue Union, bureau 10.083, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2S9;Tel: 1+514-873-2563, Fax: 1+514-873-1369 demande@inesss.qc.ca Canada Quebec Canada: Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2019. Available from: https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-le-tisagenlecleucel-pour-le-traitement-de-la-leucemie-lymphoblastique-aigue-recidivante-ou-refractaire.html .	Uppfyller inte kriterierna för språk (franska)
54. Bujold M, David I, Tessier A, Toupin I. État des connaissances: Efficacité et innocuité de l'onasemnogène abéparavec, du nusinersen et du risdiplam dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux L'Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS) , 2021, avenue Union, bureau 10.083, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2S9;Tel: 1+514-873-2563, Fax: 1+514-873-1369 demande@inesss.qc.ca Canada Quebec Canada: Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2021. Available from: https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-de-lamyotrophie-spinale.html .	Uppfyller inte kriterierna för språk (franska)
55. Cadth. Axicabtagene ciloleucel for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 600-865 Carling Avenue, Ottawa, ON K1S 5S8 Canada. Tel: +1 613 226 2553; Fax: +1 613 226 5392; requests@cadth.ca Canada Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0002-clinical-report-redacted.pdf .	Uppgifter i relevanta resultat omfattas av sekretess och har därför maskerats
56. Cadth. Tisagenlecleucel (Kymriah) for pediatric acute lymphoblastic leukemia and diffuse large b-cell lymphoma. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 600-865 Carling Avenue, Ottawa, ON K1S 5S8 Canada. Tel: +1 613 226 2553; Fax: +1 613 226 5392; requests@cadth.ca Canada Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-top0538-tisagenlecleucel-clinical-report_jan2019.pdf .	Uppgifter i relevanta resultat omfattas av sekretess och har därför maskerats
57. de boer J, Wijma S. Advice on the reassessment of axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland) Postbus 320, NL-1110 AH Diemen The Netherlands TSibma@zin.nl Timon Sibma The Netherlands The Netherlands: The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland); 2021. Available from: https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/07/26/advice-on-the-reassessment-of-axicabtagene-ciloleucel-yescarta .	Ej systematisk översikt
58. Erdos J, Sehic O, Wild C. ≥ 12 month follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with Spinraza®, Zolgensma® or combination therapies. Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2021. Available from: https://eprints.aihta.at/1352/1/Policy%20Brief_001_1st%20Update.pdf .	Dubblett. Inkluderade i J. Erdos och C. Wild, 2022.
59. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
60. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-ZellLeukaemie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/G18-11_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
61. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)

Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2019. Available from: https://www.iqwig.de/download/G19-10_Voretigen-Neparvovec_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	
62. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Axicabtagen-Ciloleucel (primaer mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2019. Available from: https://www.iqwig.de/download/G18-18_Axicabtagen-Ciloleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
63. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2019. Available from: https://www.iqwig.de/download/G18-18_Axicabtagen-Ciloleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
64. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Konzept fuer eine anwendungsbegleitende Datenerhebung. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2020. Available from: https://www.iqwig.de/download/a20-61_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec_rapid-report_v1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
65. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Onasemnogen-Abeparvovec (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2020. Available from: https://www.iqwig.de/download/g20-12_onasemnogen-abeparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
66. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2020. Available from: https://www.iqwig.de/download/G20-05_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
67. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell- Leukaemie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE- 50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2020. Available from: https://www.iqwig.de/download/G20-04_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
68. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-149_abd-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-sap_addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
69. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie) - Addendum zum Auftrag A21-68. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-128_onasemnogen-abeparvovec_addendum-zum-auftrag-a21-68_v1-0.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)

<p>70. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abeparvovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans Addendum zum Auftrag A20-61. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-107_anwendungsbegleitende-datenerhebung-onasemnogen-abeparvovec-pruefung-protokoll-und-sap-addendum-zum-auftrag-a20-61_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>71. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Onasemnogen-Abeparvovec (spinale Muskelatrophie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-68_onasemnogen-abeparvovec_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>72. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Atidarsagen autotemcel / OTL-200 (metachromatische Leukodystrophie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2021. Available from: https://www.iqwig.de/download/g21-16_atidarsagen-autotemcel-otl-200_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>73. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Tisagenlecleucel (follikulaeres Lymphom). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/g22-23_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>74. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und primær mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/g22-19_axicabtagen-ciloleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>75. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/g22-09_voretigen-neparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>76. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Konzept fuer eine anwendungsbegleitende Datenerhebung - Brexucabtagen autoleucel. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
<p>77. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) IQWiG, Im Mediapark, 8, DE-50670 Cologne, GERMANY, Tel: +49(0)221-35685, Fax: +49(0)221-356851 berichte@iqwig.de Germany Germany: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.</p>	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)

78. Institute for C, Economic R. Betibeglogene autotemcel for beta thalassemia: effectiveness and value. Institute for Clinical and Economic Review 101 Merrimac St., 10th FL., Boston MA, USA 02114, Tel: (617) 724-4445 , Fax: (617) 726-9414 info@icer-review.org United States United States: Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2022. Available from: https://icer.org/beta-thalassemia-2022/#timeline .	Uppfyller inte utfallskriterier
79. Mengarelli C, Pichon-Riviere A, Alfie V, Argento F, García Martí S, Ciapponi A, et al. Risdiplam en atrofia muscular espinal. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy Dr. Emilio Ravignani 2024, Buenos Aires - Argentina, C1414 CABA info@iecs.org.ar Argentina Argentina: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS); 2021. Available from: https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=20714 .	Uppfyller inte kriterierna för språk (spanska)
80. Mombo NN, Bisailon R, Beha S, Brouard ME, Arbour S, Béland M. Avis: tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux L'Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS) , 2021, avenue Union, bureau 10.083, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2S9;Tel: 1+514- 873-2563, Fax: 1+514-873-1369 demande@inesss.qc.ca Canada Quebec Canada: Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2019. Available from: https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-le-tisagenlecleucel-pour-le-traitement-du-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-recidivant-ou-refractaire.html .	Uppfyller inte kriterierna för språk (franska)
81. N'Diaye Mombo N, Martin P, Beha S, Arbour S, Nshimyumukiza L. Avis: axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux L'Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS) , 2021, avenue Union, bureau 10.083, Montreal, Quebec, Canada, H3A 2S9;Tel: 1+514-873-2563, Fax: 1+514-873-1369 demande@inesss.qc.ca Canada Quebec Canada: Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2019. Available from: https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/avis-sur-laxicabtagene-ciloleucel-pour-le-traitement-des-lymphomes-a-grandes-cellules-b-recidivants-ou-refractaires.html .	Uppfyller inte kriterierna för språk (franska)
82. National Health Care I. Package advice for the lock procedure drug betibeglogene autotemcel (Zynteglo®). The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland) Postbus 320, NL-1110 AH Diemen The Netherlands TSibma@zinl.nl Timon Sibma The Netherlands The Netherlands: The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland); 2021. Available from: https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/07/21/package-advice-on-betibeglogene-autotemcel-zynteglo .	Ej systematisk översikt
83. Panhuber A, Titieni-Schuhmann A, Goetz G, Wild C. CAR-T cell therapy: Contrasting the evidence from pivotal trials with the real world evidence (RWE). Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2022. Available from: https://eprints.aihta.at/1415/1/HTA-Projektbericht_Nr.146.pdf .	Uppfyller inte utfallskriterier
84. Sehic O, Wild C. ATMPs and gene therapies in development. Horizon scanning – update 2022. Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2022. Available from: https://eprints.aihta.at/1383/1/Policy%20Brief_006b_1st%20Update.pdf .	Ej systematisk översikt
85. Sehic O, Wild C. CAR-T Zell-Therapien in Entwicklung, Update 2022. Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2022. Available from: http://eprints.aihta.at/1368/1/Policy%20Brief_006a_1st%20Update.pdf .	Ej systematisk översikt
86. Smc. Onasemnogene abeparvovec treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA type 1, or patients with 5q SMA with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene. Scottish Medicines Consortium (SMC) Delta House 50 West Nile Street susan.downie3@nhs.scot Susan Downie Scotland, United Kingdom Scotland, United Kingdom: Scottish Medicines Consortium (SMC); 2021. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/ .	Ej systematisk översikt

87.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Voretigen Neparvovec. The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen%20Neparvovec_D-436_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
88.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Axicabtagen-ciloleucel (PMBCL). The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-3772/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
89.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Axicabtagen-ciloleucel. AWG A: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) AWG B: rezidivierendes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
90.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (neubewertung nach fristablauf: diffus großzelliges B-zell-lymphom). The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-530_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
91.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Betibeglogene autotemcel (β-thalassämie) – therapiekosten. The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4291/2020-05-14_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
92.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Autologe anti-CD19-transduzierte CD3-positive zellen (mantelzell-lymphom, vorbehandelte atienten). The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4964/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
93.	The Federal Joint C. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Atidarsagen autotemcel (metachromatische leukodystrophie mit biallelischer mutation im ARSA-Gen). The Federal Joint Committee Gutenbergstr. 13, 10587 Berlin, Germany Fachberatung-Medizin@g-ba.de Fachberatung Medizin [Department of Medical Consultancy] Germany Germany: The Federal Joint Committee (G-BA); 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5103/2021-11-04_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678_EN.pdf .	Ej systematisk översikt
94.	van der Waal JM, Wijma S. Package advice onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) for the treatment of SMA. The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland) Postbus 320, NL-1110 AH Diemen The Netherlands TSibma@zinl.nl Timon Sibma The Netherlands The Netherlands: The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland); 2021. Available from: https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/05/06/package-advice-package-lock-medicinal-product-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma .	Ej systematisk översikt
95.	Wijma S, de Boer JE. Voretigene neparvovec (Luxturna®) for the treatment of vision loss due to inherited retinal dystrophy with bi-allelic RPE65 mutations (package advice). The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland) Postbus 320, NL-1110 AH Diemen The Netherlands TSibma@zinl.nl Timon Sibma The Netherlands The Netherlands: The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland); 2020. Available	Ej systematisk översikt

	from: https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2020/02/17/voretigene-neparovoecluxturna .	
96.	Wild C. Update 12 Monate Nachbeobachtung: Nusinersen bei Spinaler Muskelatrophie („late onset“) bei Kindern und Jugendlichen \geq 6 Jahre. Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2020. Available from: http://eprints.aihta.at/1228/1/Policy_Brief_001.pdf .	Uppfyller inte kriterierna för språk (tyska)
97.	Wohlhöfner K, Wild C. (Good) practice organisational models using real-world evidence for public funding of high priced therapies. Austrian Institute for Health Technology Assessment Garnisongasse 7/20, A-1090 Vienna, Austria office@aihta.at Austria Austria: Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA); 2021. Available from: https://eprints.aihta.at/1329/1/HTA-Projektbericht_Nr.138%20.pdf .	Uppfyller inte utfallskriterier
98.	Cadth. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552016/pdf/Bookshelf_NBK552016.pdf .	Uppgifter i relevanta resultat omfattas av sekretess och har därför maskerats
99.	Cadth. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Recommendations: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550089/pdf/Bookshelf_NBK550089.pdf .	Uppgifter i relevanta resultat omfattas av sekretess och har därför maskerats
100.	Cadth. Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Ethics and Implementation Report: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550115/pdf/Bookshelf_NBK550115.pdf .	Uppfyller inte utfallskriterier
101.	Cadth. Axicabtagene Ciloleucel for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Economic Review Report: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550061/pdf/Bookshelf_NBK550061.pdf .	Ej systematisk översikt
102.	Cadth. Clinical Review Report, Voretigene Neparovec (Luxturna): The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2021. Cadth common drug review. [accessed 19 Jan 2023]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sg0643-luxturna-clinical-review-report.pdf .	Uppfyller inte utfallskriterier
103.	Cadth. Clinical Review Report, Onasemnogene Abeparovec (Zolgensma): The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2021. Cadth common drug review. [accessed Jan 19 2023]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/sg0649-zolgensma-clinical-review-report.pdf .	Uppfyller inte utfallskriterier
104.	Cadth. Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Diffuse Large B-cell Lymphoma: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2022. CADTH Reference List RB1607-000. [accessed Jan 19 2023]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2022/RB1607%20CAR%20T-cell%20for%20DLBCL%20Final.pdf .	Ej systematisk översikt
105.	Cadth. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) (DRAFT); 2023. [accessed Jan 19 2023]. Available from: https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel .	Ej systematisk översikt
106.	SBU. Nyföddhetscreening för spinal muskelatrofi (SMA). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. SBU Bereder 360. [accessed Jan 24 2023]. Available from: https://www.sbu.se/360 .	Uppfyller inte utfallskriterier

Bilaga 2 Bedömning av risk för snedvridning

Bedömningen av snedvridning utfördes med stöd av en modifierad version av granskningsmallen AMSTAR (Snabbstar). Granskningsmallen har sex steg:

1. Frågeställning och litteratursökning
2. Relevansbedömning
3. Risk för snedvridning och data-presentation av ingående studier
4. Sammanvägning och analys
5. Evidensgradering och slutsatser
6. Transparent dokumentering

Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare i efterföljande steg. En systematisk översikt bedömdes ha låg till måttlig risk för snedvridning om den uppfyllde alla kraven till och med steg 4 i granskningsmallen. TLV:s bedömning av risk för snedvridning redovisas i tilläggstabel 3.

Tilläggstabel 3. TLV:s bedömning av risk för snedvridning.

Referens	Uppfyller alla kraven till och med steg	Risk för snedvridning
1. Aamir S, Anwar MY, Khalid F, Khan SI, Ali MA, Khattak ZE. Systematic Review and Meta-analysis of CD19- Specific CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric and Young Adult Population: Safety and Efficacy Outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(4):e334-e47. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.12.010 .	2	Hög
2. Anderson MK, Torosyan A, Halford Z. Brexucabtagene Autoleucel: A Novel Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. Ann Pharmacother. 2022;56(5):609-19. Available from: https://doi.org/10.1177/10600280211026338 .	(uppfyllde inte kraven i steg 1)	Hög
3. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. Eur J Paediatr Neurol. 2022;39:1-10. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.04.006 .	6	Låg
4. Halford Z, Anderson MK, Bennett LL. Axicabtagene Ciloleucel: Clinical Data for the Use of CAR T-cell Therapy in Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphoma. Ann Pharmacother. 2021;55(3):390-405. Available from: https://doi.org/10.1177/1060028020944233 .	(uppfyllde inte kraven i steg 1)	Hög
5. Portuguese AJ, Gauthier J, Tykodi SS, Hall ET, Hirayama AV, Yeung CCS, et al. CD19 CAR-T therapy in solid organ transplant recipients: case report and systematic review. Bone Marrow Transplant. 2022. Available from: https://doi.org/10.1038/s41409-022-01907-z .	2	Hög
6. Shen W, Liu S, Ou L. rAAV immunogenicity, toxicity, and durability in 255 clinical trials: A meta-analysis. Front Immunol. 2022;13:1001263. Available from: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001263 .	(uppfyllde inte kraven i steg 1)	Hög
7. Stahlie EHA, Mulder E, Reijers S, Balduzzi S, Zuur CL, Klop WMC, et al. Single agent Talimogene Laherparepvec for stage IIIB-IVM1c melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;175:103705. Available from: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103705 .	1	Hög

8.	Ying Z, Song Y, Zhu J. Effectiveness and Safety of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cell Immunotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:834113. Available from: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.834113 .	(uppfyllde inte kraven i steg 1)	Hög
9.	Zhang L, Shen X, Yu W, Li J, Zhang J, Zhang R, et al. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Ann Med.</i> 2021;53(1):1547-59. Available from: https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970218 .	4	Måttlig
10.	Institute for C, Economic R. Valoctocogene roxaparvovec and emicizumab for hemophilia A without inhibitors: effectiveness and value. Institute for Clinical and Economic Review 101 Merrimac St., 10th FL., Boston MA, USA 02114, Tel: (617) 724-4445 , Fax: (617) 726-9414 info@icer-review.org United States United States: Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2020. Available from: https://icer.org/assessment/hemophilia-a-2020/#timeline .	1	Hög
11.	Cadth. Brexucabtagene Autoleucl (Tecartus). <i>Canadian Journal of Health Technologies.</i> 2021;1(11). Available from: https://doi.org/10.51731/cjht.2021.187 .	2	Hög
12.	Cadth. Idecabtagene Vicleucl (Abecma). <i>Canadian Journal of Health Technologies.</i> 2022;2(2). Available from: https://doi.org/10.51731/cjht.2022.250 .	1	Hög
13.	Cadth. Lisocabtagene Maraleucl (Breyanzi). <i>Canadian Journal of Health Technologies.</i> 2022;2(10). Available from: https://doi.org/10.51731/cjht.2022.461 .	2	Hög