

Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala?

Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller
för precisionsmedicin och ATMP

– 2021

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, april 2021
Kontaktpersoner: Douglas Lundin och Anna Alassaad
Diarienummer: 01761/2020

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

"Sverige ska vara en ledande life science-nation" skriver regeringen i den nationella strategin för life science. Implementering av precisionsmedicin och ATMP i den svenska hälso- och sjukvården lyfts som en viktig del i denna utveckling.

En viktig pusselbit för att lyckas med en hållbar implementering är att det finns ändamålsenliga metoder för utvärdering, prissättning och betalning av produkterna. TLV fick därför i regleringsbrevet för 2020 regeringens uppdrag att utveckla hälsoekonomiska metoder för precisionsmedicin och utreda möjliga betalningsmodeller för ATMP. Denna rapport summerar det arbete som har genomförts inom ramen för regeringsuppdraget.

I rapporten beskriver och analyserar TLV de, ur myndighetens perspektiv, huvudsakliga utmaningarna förknippade med utvärdering och betalning av produkter inom precisionsmedicin och ATMP. Vi ger även ett antal förslag på lösningar samt vad vi anser att det fortsatta arbetet bör fokusera på. En av våra viktigaste slutsatser är att en förutsättning för tillgängliggörande av dessa nya teknologier till svenska patienter – till en rimlig kostnad för det offentliga – är att alla berörda parter ser och tar sitt ansvar för att hitta hållbara lösningar. Detta gäller företagen som prissätter sina produkter, regionerna och hälso- och sjukvården som möter patienterna, och myndigheter som tar beslut på nationell nivå. TLV har en ambition att bidra till konkreta lösningar som utgår från behoven och förutsättningarna i vår svenska kontext. Vår förhoppning är att de analyser och slutsatser som redovisas i denna rapport kan bli ett bidrag i detta, och i förlängningen även bli en del i måluppfyllelsen av life science strategin.

Under arbetets gång har TLV haft en löpande dialog och samverkan med företrädare för regionerna, industrin, patient- och brukarorganisationer, akademien, andra myndigheter och intresseorganisationer. Vi vill tacka alla er som på olika sätt har bidragit till att öka vår kunskap och förståelse för såväl utmaningarna som möjligheterna på detta område. Vi ser fram emot fortsatt samarbete!

Stockholm, april 2021



Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, är en statlig myndighet som verkar 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. Att utöva tillsyn över lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ingår även i myndighetens uppdrag.

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Summary	13
Termer och begrepp	20
1 Bakgrund och nulägesbeskrivning	22
1.1 Regeringens uppdrag till TLV	22
1.2 TLV:s målsättning och tolkning av uppdraget	22
1.3 Olika aktörer i dagens system för godkännande, värdering och betalning	23
1.4 Kostnadseffektivitetsanalys som beslutsunderlag	28
1.5 Ett flertal produkter inom precisionsmedicin och ATMP förväntas introduceras kommande år	31
2 Hur arbetet genomförts	34
2.1 Arbetet har utgått ifrån de utmaningar TLV ser	34
2.2 Olika metoder har använts för att besvara arbetets frågeställningar	37
3 Kännetecknen för precisionsmedicin	39
3.1 Vad är precisionsmedicin och ATMP?	39
3.2 Det finns några utmärkande drag för precisionsmedicin	41
3.3 Behandlingarna förutsätter i olika grad anpassningar av vården	44
3.4 Exempel på TLV:s genomförda utvärderingar av precisionsmedicinska produkter	44
3.5 Utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP – några erfarenheter och lärdomar	49
4 Utvärdering av produkter i kombinationer och behandlingskedjor	51
4.1 Precisionsmedicin innebär att produkter allt oftare kommer att användas tillsammans	51
4.2 Inkludering av kostnaden för testet i utvärdering av efterföljande behandling	52
4.3 Metoder för att utvärdera behandlingsprediktiva tester	59
4.4 När dyra patentskyddade läkemedel används i kombination: Hur får vi en rimlig kostnad?	66
5 Extra värden av behandlingen – vad inkluderas i bedömningen?	70
5.1 När värdet av medicinska behandlingar ska fångas i den hälsoekonomiska utvärderingen	71
5.2 Precisionsmedicin och ATMP – vilka värden tillkommer för patienten?	72
5.3 TLV har valt ut fyra värdeaspekter för ett fördjupat resonemang	73
5.4 Bakgrunden till TLV:s nuvarande tillämpning av det samhällsekonomiska perspektivet	79
5.5 TLV tar i nuläget inte ställning till om det finns skäl att inkludera ytterligare värdeaspekter	82

6	Hur beskriva och hantera osäkerheter?.....	83
6.1	Osäkerhet om klinisk effekt leder till osäkerhet om kostnad per QALY	83
6.2	På vilken subgruppsnivå ska utvärderingar göras?.....	86
6.3	ATMP: Hur ska osäkerheter återspeglas i skattad ICER och hur ska det påverka beslutet?	87
7	Utmaningar för en kostnadseffektiv användning av ATMP	94
7.1	Två centrala utmaningar för en rationell och kostnadseffektiv användning av ATMP	95
7.2	Utmaningar kan leda till såväl över- som underanvändning av ATMP	97
7.3	Vad har föreslagits av andra för att minska risken för över- och underanvändning?.....	99
7.4	Betalningsmodeller och tydlig redovisning i hälso-ekonomiska utvärderingar bör användas	102
8	Betalningsmodeller – vilka problem kan de lösa?	104
8.1	Vad är betalningsmodeller och vad syftar de till att hantera?	104
8.2	Finansiella modeller – kostnaden av läkemedlet beror inte på framtida utfall	108
8.3	Modeller baserade på kliniskt utfall	114
8.4	I en marknadsbaserad utfallsmodell varierar kostnaden utifrån framtida marknadssituation	117
8.5	Delbetalning löser ej budgetproblemet men är en viktig del av en utfallsbaserad modell.....	118
8.6	Betalningsmodeller förutsätter möjligheter att teckna avtal och följa upp dessa.....	119
8.7	Tillämpning av betalningsmodeller i andra länder	124
9	Fördjupning om betalningsmodeller baserade på kliniska utfall	133
9.1	Utfallsbaserade betalningsmodeller kan vara användbara vid olika uppfattningar om effekt.....	133
9.2	Utmaning när uppföljningstiden är kortare än perioden då hälsovinsten förväntas uppstå	134
9.3	Betalning baserad på surrogatmått kan innebära större riskreduktion ...	139
9.4	Utfallsbaserade betalningsmodeller – vad är viktigt att tänka på?.....	142
10	Avslutande reflektioner och förslag på nästa steg	144
	Referenser	149
	Bilagor	156
	Bilaga 1. Analys av betydelsen av ett tests sensitivitet och specificitet	156
	Bilaga 2. Sammanställning: Länder med utfallsbaserade avtal för ATMP-produkter	158

Sammanfattning

Utvecklingen av precisionsmedicin och avancerade terapier (ATMP) ger hopp om stora hälsovinster för patienter drabbade av svåra sjukdomar. Samtidigt är behandlingarna ofta prissatta på en mycket hög nivå och kostnaderna för användningen är därmed höga. Inte alla nya produkter ger tillräckliga hälsovinster för att motivera dessa höga kostnader, och hälsoekonomiska utvärderingar som värderar nyttan i förhållande till kostnaderna för läkemedlen och testerna är därför av central betydelse.

Kärnan i precisionsmedicin är att sjukvården mer exakt kan diagnostisera, riskbedöma samt prediktera vilken behandling som fungerar för en enskild patient. Det innebär att patienter snabbare kan få rätt diagnos, vilket i sin tur gör att en behandling kan sättas in i ett tidigare skede. Mer precis information om individens sjukdom bidrar också till en ökad träffsäkerhet vid val av behandlingsalternativ – eller till att behandling inte alls behöver sättas in i de fall där den ändå inte kommer att ha god effekt. Genterapier, som är ett exempel på ATMP, påverkar en gensekvens som orsakar sjukdom eller skada och kan ha en potentiellt botande effekt, ofta för sjukdomar som idag kräver behandling livet ut eller där det saknas behandling. Kort sagt innebär precisionsmedicin och ATMP möjligheter till en mer effektiv hälso- och sjukvård med ökade hälsovinster för patienter med svåra sjukdomar.

Samtidigt utmanar dessa behandlingar dagens system för utvärdering, betalning och finansiering. Hur kan vi utvärdera nyttan av behandlingen jämfört med behandlingsalternativet när evidensen består av data från prövningar med få patienter, korta uppföljningstider och utan kontrollgrupp? Hur kan vi utvärdera värdet av tester när de är en del av en helt ny test- och behandlingsstrategi och där kostnad och hälsovinst av den efterföljande behandlingen är avgörande för testets värde? När företaget har prissatt ett läkemedel till 20 miljoner kronor – hur gör vi när betalaren säger att pengarna inte finns, även om vi bedömer att hälsovinsten är tillräckligt stor för att motivera priset? När betalaren avstår från att behandla patienter på grund av risken att behandlingen inte håller vad den lovar – kan vi hitta sätt där företagen och betalaren delar på riskerna kring effekten av behandlingen?

I denna rapport beskriver TLV de utmaningar som vi anser är mest centrala vid hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP och ger även förslag på hur några av dessa kan hanteras. Vi redogör även för vår bild av möjligheterna för användning av nya typer av betalningsmodeller för ATMP.

Hur separerar vi värdet av olika produkter när det är kombinationen som ger hälsovinsten?

Ett utmärkande drag för precisionsmedicin är användning av diagnostiska, prognostiska och behandlingsprediktiva tester som en integrerad del i behandlings-

kedjan. Då uppstår frågor om hur kostnader och nytta av dessa medicintekniska produkter, som testerna utgör, ska utvärderas. TLV konstaterar bland annat att om introduktionen av ett nytt läkemedel innebär att ett behandlingsprediktivt test som vanligtvis inte görs måste börja göras, ska kostnaden för detta test inkluderas i behandlingskostnaden för det nya läkemedlet. Om testet däremot redan görs på de aktuella patienterna, och informationen från testet kan användas för flera efterföljande behandlingar, så behöver testkostnaden inte tas med i beräkningen.

Vi vänder även på perspektivet och ställer oss frågan: Hur ska det behandlingsprediktiva testet, som ger information om vilket läkemedel som ska användas, utvärderas? TLV drar slutsatsen att värdet av ett behandlingsprediktivt test beror av hur kostnadseffektiva de efterföljande behandlingarna är. Det gör det utmanande att göra fullständiga utvärderingar – det behövs mycket information.

Precisionsmedicinens framväxt innebär också att målstyrda läkemedel ersätter en kombination av flera andra ”trubbigare” läkemedel. Men det är också vanligt att läkemedel idag studeras som tillägg till en befintlig behandlingsregim, vilket kan leda till att TLV behöver utvärdera allt fler kombinationsbehandlingar. Om det är högt prissatta originalläkemedel som kombineras uppstår flera utmaningar. Vi diskuterar en: Hur ska den totalkostnad som kan accepteras för kombinationen delas upp mellan de olika läkemedlen? TLV menar att en utgångspunkt är att åtminstone ett av läkemedlen så gott som alltid måste säljas till ett lägre pris än vad det gör i monoterapi, eftersom kombinationen annars blir alldeles för dyr. TLV anser även att fördelningen av kostnadsutrymmet bäst löses i förhandlingar mellan företagen. En anledning är att fördelningen måste ske på ett sådant sätt att företagen inte förlorar intäkter på att kombinationen börjar användas vilket annars kan bli fallet om ett av läkemedlen huvudsakligen används i monoterapi. En myndighet som TLV har svårt att göra en sådan fördelning. Sammantaget, anser TLV att det är angeläget att hantera utmaningarna för prissättning och betalning som uppstår när dyra läkemedel används i kombination. Mer flexibel prissättning som återspeglar att ett läkemedel används i olika situationer är en del av lösningen. TLV föreslår att metoder för detta ska fortsätta utvecklas i samverkan med regionerna och företagen.

Extra värden av behandlingen – vad inkluderas i bedömningen?

Vad gäller patientvärden av precisionsmedicin och ATMP anser TLV att det viktigaste är att fånga de två aspekter som hälsomåttet kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) avser att mäta: nämligen behandlingarnas effekt på hälsorelaterad livskvalitet och livslängd relativt behandlingsalternativen. Nyttan av precisionsmedicin och ATMP handlar också i störst utsträckning om dessa aspekter, men det gäller att kunna kvantifiera dem för att få en bra bild av nyttan för patienten.

TLV drar i detta arbete inte några slutsatser om huruvida det finns skäl att inkludera nya aspekter i beslutsfattandet, och inte heller om vilka aspekter som i så fall skulle vara relevanta. En slutsats vi drar är dock att om en värdeaspekt är viktig och etiskt rimlig att ta hänsyn till så bör den inkluderas oavsett teknologi – det vill säga oavsett om det handlar om en precisionsmedicinsk teknologi eller inte, och

oavsett om det rör ATMP eller inte. En annan slutsats är att det största hindret för att fånga värdet av precisionsmedicin och ATMP kommer att vara avsaknad av evidens för hur stor hälsovinsten blir av olika åtgärder – jämfört med behandlingsalternativet och på lång sikt.

Precisionsmedicin innebär inte högre precision i utvärderingarna

Precisionsmedicin handlar idag mycket om att via molekylära tester få kunskap om vilka patienter som kan få effekt av en behandling – och vilka som inte har effekt. Det innebär på ett sätt att vi är mer säkra på effekten av behandlingen och att pengar sparas. Trots detta är det TLV:s bedömning att hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin idag inte kännetecknas av mindre osäkerhet än utvärderingarna av andra typer av läkemedel. Detta är en konsekvens av en begränsad mängd data. Kostnadseffektiviteten kommer heller inte nödvändigtvis att bli bättre trots att man undviker att ge behandling till patienter som inte kan få effekt, eftersom företagen sannolikt kommer att anpassa prissättningen av läkemedlen.

Precisionsmedicin innebär även att behandlingen blir mer anpassad till individen. För den hälsoekonomiska utvärderingen kan det skapa en konflikt mellan å ena sidan relevansen för beslutet, där det behövs en finkornig analys, och å andra sidan vilka data som faktiskt finns tillgängliga. Denna avvägning diskuteras med utgångspunkt i ett exempel, där TLV menar att det många gånger kommer att vara rimligt att göra separata beräkningar för olika subgrupper som varierar utifrån vilken information som finns tillgänglig, exempelvis prognos för överlevnad med jämförelsealternativet och kostnaden för jämförelsealternativet. En slutsats är att effektskillnaden mot standardbehandlingen vanligen inte kommer kunna baseras på data som är specifika för varje subgrupp.

Hur kan vi hantera osäkerheterna?

Vid en uppskattning av den långsiktiga hälsovinsten av ett nytt läkemedel bör all information som finns tillgänglig användas – utöver resultat från kliniska prövningar även vad som är troligt utifrån medicinska och biologiska överväganden. Så arbetar TLV idag. För ATMP i synnerhet kommer det dock att uppstå situationer med genuin osäkerhet, det vill säga när ingen kunskap finns om vad som är långsiktigt troligt. Om hela betalningen för dessa engångsbehandlingar görs i samband med att behandlingen genomförs, och det visar sig att patienten inte får den långsiktiga hälsovinst som förväntats, kan kostnaden bli betydligt högre än vad faktisk hälsovinst kan motivera. ATMP innebär därför en större risk för betalaren än vad kontinuerliga läkemedelsbehandlingar gör. Den hälsoekonomiska utvärderingen måste därför återspegla denna högre osäkerhet.

TLV vill först och främst betona att det är viktigt att göra antaganden som inte innebär att all osäkerhet går åt ett håll. Med detta menar vi att alla avvikelser i klinisk praxis från det som har antagits i den ursprungliga beräkningen *inte* ska ge en högre kostnad per hälsovinst. Att anta en livslång effekt är därför sällan rimligt. För det andra menar vi att den hälsoekonomiska utvärderingen bör återspegla att olika utfall är möjliga. TLV beskriver i denna rapport några metoder för hur detta kan göras. En av metoderna innebär att det grundscenari som TLV presenterar (base-

case) utgörs av ett sannolikhetsviktat genomsnitt av olika beräkningar av kostnad per hälsovinst, där varje beräkning återspeglar ett möjligt utfall. Till exempel, i stället för att anta att effekten varar i ett fixt antal år baseras grundberäkningen på ett sannolikhetsviktat genomsnitt av beräkningar med olika varaktighet av effekt. Dessa sannolikheter kan sedan i någon mån standardiseras för att skapa transparens och underlätta att konsekventa bedömningar görs – att lika behandlas lika. Med den metoden återspeglar beräkningen bättre den genuina osäkerhet som finns och att olika utfall är möjliga.

Höjd diskonteringsränta är ett annat sätt som ibland föreslås för att hantera osäkerhet i kostnads-nyttokalkyler för offentligt finansierade investeringar. TLV anser dock att detta är ett alltför grovt sätt att hantera osäkerhet och det är inget som föreslås här.

En möjlighet för TLV och NT-rådet när osäkerheten om till exempel hälsovinsten är stor, är att vänta ett antal år med att subventionera eller rekommendera behandlingen till dess att bättre evidens finns tillgänglig. Konsekvenserna av att vänta med behandling skiljer sig dock mellan sjukdomar. Det bör därför övervägas om de långsiktiga hälsoeffekterna av att vänta med behandling bör spela roll för hur stor osäkerhet som accepteras: att större osäkerhet accepteras om tillståndet är sådant att patienternas hälsa allvarligt och permanent försämras på ett irreversibelt sätt om behandling inte sätts in. TLV tänker därför fortsätta utreda detta, samt utveckla ett mått som kvantifierar hälsoförlusten för patienten av att vänta med behandling.

Nya typer av betalningsmodeller bör prövas – i synnerhet utfallsbaserade

Med betalningsmodell avser vi i denna rapport när företag och betalare genom ett avtal kommer överens om att kostnaden för ett läkemedel ska kunna avvika från det fastställda priset. Syftet med en betalningsmodell är att möjliggöra användning av läkemedlet till en rimlig kostnad utifrån både ett betalar- och ett företagsperspektiv. Avtalet kan vara en överenskommelse mellan företaget och betalaren om en procentuell återbäring, ”rak rabatt”, för kostnaden av läkemedlet. Avtalet kan även handla om att betalningen inte är en konstant summa per förpackning utan varierar beroende på hälsoutfall, användningsområde, inköpt volym eller annat.

Vad gäller hälsoutfall är utfallsbaserade betalningsmodeller i teorin ett effektivt sätt att minska betalarens risk. De kan möjliggöra användning av läkemedlet i situationer när parterna har olika bild av läkemedlets nytta, eftersom betalning sker när faktisk nytta har uppstått. Detta kan också handla om andra typer av utfall än rena hälsomått, som till exempel patientens eventuella framtida användning av annan dyr läkemedelsbehandling. Det finns dock flera utmaningar med att få utfallsbaserade modeller att fungera i praktiken.

I denna rapport redogör TLV för ett antal olika betalningsmodeller, vilka risker som de hanterar samt vilka förutsättningarna är för att de ska kunna användas. TLV menar att utfallsbaserade betalningsmodeller med delbetalning och lång uppföljningstid har en potential att hantera flera av de utmaningar som är förknippade med engångsbehandlingar med stor osäkerhet, såsom ATMP. Vi

redogör även för några centrala utmaningar för att dessa modeller ska kunna implementeras. En utmaning är dagens begränsningar i att mäta relevanta utfall av behandlingen. Det saknas idag hälsodataregister som på ett rutinmässigt och konsekvent sätt samlar in data för många av de utfallsmått som skulle vara potentiellt användbara i en betalningsmodell. För läkemedel som rekvideras i hälso- och sjukvården sker till exempel ingen registrering på nationell nivå av vilken patient som får vilken behandling. En annan utmaning är de praktiska och administrativa begränsningarna för det offentliga att teckna avtal baserat på betalningsmodeller. Hur stora dessa begränsningar exakt är, är inte helt klarlagt. TLV konstaterar dock att en förutsättning är att avtalet formuleras på ett sätt som minimerar risken för tvetydigheter och att parterna gör olika tolkningar. TLV menar även att det bästa sättet att komma vidare i detta arbete är att försöka utveckla betalningsmodeller och överenskommelser för de nya ATMP som kommer att lanseras framöver och öka kunskaperna utifrån dessa erfarenheter.

TLV drar några ytterligare slutsatser om användning av utfallsbaserade avtalsmodeller för ATMP. En slutsats är att uppdelning av betalningen över ett antal år inte minskar regionernas budgetproblem i nämnvärd utsträckning. Anledningen är att om det sker ett kontinuerligt inflöde av patienter minskar inte betalarens årliga utgift mer än de första åren. TLV ifrågasätter också att det är en rimlig lösning att regionerna går med underskott ett antal år för att få råd med de nya ATMP som lanseras – vilket ibland föreslås i debatten – eftersom det inte är en tillfällig kostnadspuckel som ska klaras av. Däremot ser TLV att delbetalning, i kombination med utfallsbaserad, kan tjäna ett syfte på så sätt att betalningen sker när och om hälsovinsten uppstår.

En annan slutsats är att om antalet år som patienten ska följas enligt avtalet, uppföljningstiden, är betydligt kortare än antalet år som det nya läkemedlet förväntas ge hälsovinster kommer det att vara svårt, men inte omöjligt, att med en betalningsmodell täcka en väsentlig del av osäkerheten. Med en begränsad uppföljningstid behöver därför några förutsättningar vara uppfyllda för att en betalningsmodell ska kunna ge en väsentlig riskminskning för betalaren. En är att det måste finnas en prediktor som ger en tydlig indikation på vilken effekt patienten kommer att få av läkemedlet i framtiden. Denna bör läsas av i slutet av uppföljningstiden. En annan förutsättning är att en stor del av betalningen sker i slutet av uppföljningstiden, och endast om prediktorn tyder på god och långvarig framtida effekt.

De särskilda egenskaper som ATMP har, med stor kostnad i samband med att behandlingen ges och en potentiellt långvarig hälsovinst, kan tala för att staten har en roll att fylla som delfinansiär för dessa produkter. Ett skäl är att staten har bättre möjligheter att hantera en situation med höga engångskostnader än vad enskilda regioner har, särskilt om ATMP mot vanligare sjukdomar introduceras. Staten kan lättare än regionerna även bidra till en jämnare fördelning av kostnaderna. Ytterligare ett skäl är att om staten anser att det av forsknings- eller näringspolitiska skäl är viktigt för Sverige med snabb och bred användning av ATMP, skulle ett statligt delansvar för finansiering kunna vara ett sätt att ge dessa frågor en prioritet.

Kostnaderna för produkterna behöver vara rimliga i förhållande till nyttan

Hälsoekonomiska utvärderingar är viktiga underlag vid vårdens prioriteringar om läkemedlen ska användas eller ej. Vi har idag ett system med värdebaserad pris-sättning för läkemedel. Det innebär att priset ska stå i rimlig relation till hälso-vinsten och kostnaden relativt den behandling som patienten annars skulle få. Utvärderingarna och besluten utgår från den etiska plattformens tre grundläggande principer: att vården ska respektera alla människors lika värde, att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper, samt att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Utifrån den etiska plattformen drar vi slutsatsen att det inte bör finnas något gynnande av precisionsmedicin och ATMP jämfört med övriga behandlingar. Precisionsmedicin och ATMP är behandlingar med potentiellt stort värde, men de är en del av hela hälso- och sjukvårdens landskap. De måste därmed betraktas som en del av det övriga systemet och vara en del av de övergripande prioriteringarna. Samtidigt som vi betonar värdet och vinsterna med dessa behandlingar har vi som offentliga aktörer ett ansvar för att värna om de gemensamma resurserna och så långt det går säkerställa att det vi betalar för produkterna är rimligt i förhållande till den nytta som vi förväntar oss att få. Mesta möjliga hälsa för skattepengarna.

Vad föreslår vi som nästa steg?

Arbetet med att utveckla hälsoekonomiska bedömningar för precisionsmedicin och ATMP och att utreda förutsättningarna för betalningsmodeller, behöver fortsätta. TLV föreslår att arbete sker i fortsatt samverkan med andra aktörer och fokuserar på följande delar:

- Utreda hur förenklade men ändå informativa utvärderingar av precisionsmedicinska test kan göras.
- Utreda om den kostnad per QALY som TLV presenterar i grundscenariot för ATMP bör utgöras av en sannolikhetsviktning av beräkningar med olika utfall, och hur detta i så fall bör göras.
- Fortsätta diskussionen om hur konsekvensen för patienterna av att vänta med behandling bör påverka hur stor osäkerhet som accepteras. Samt utveckla ett mått för att kvantifiera dessa konsekvenser.
- Kombinationsbehandlingar: fortsätta utreda hur vi möjliggör olika pris för olika användning.
- Fortsatt utreda förutsättningarna för det offentliga att teckna nationella avtal baserat på betalningsmodeller
- Ta fram konkreta förslag på utfallsbaserade betalningsmodeller och avtalskonstruktioner för ATMP och analysera lärdomar och erfarenheter.

Summary

Developments in precision medicine and advanced therapy medicinal products (ATMP) offer the hope of major health benefits for patients suffering from serious diseases. At the same time, the price for the treatments is often set to a very high level by the marketing pharmaceutical company, making the costs of use high. Not all new products provide sufficient health benefits to justify these high costs. As a result, health economic assessments to quantify what health benefits and costs can be expected are of key importance.

The essence of precision medicine is the ability to make more accurate diagnoses, risk assessments, and treatment choices. This means that patients can be given the correct diagnosis more quickly, which in turn means that a treatment can be implemented at an earlier stage. More precise information about an individual's disease also contributes to increased accuracy when choosing between treatment options – or when deciding that treatment should not be given at all, in cases where it would not be effective. Gene therapy, which is one type of ATMP, affects a gene sequence that cause disease or injury, and may have a potentially curative effect – sometimes for diseases that currently require lifelong treatment or for which no treatment currently exists. In brief, precision medicine and ATMP create opportunities for more effective healthcare, with increased health benefits for patients suffering from serious diseases.

At the same time, these treatments also challenge the existing system for health economic evaluations, payment, and financing. The evidence for the effect of these products often consists of data from trials with few patients, short follow-up, and no control group. How can TLV, as an HTA agency, assess the benefit of one treatment compared to an alternative treatment in these situations? How can TLV evaluate the value of diagnostic tests when they are just one building block of an entirely new testing and treatment strategy, and where the costs and health benefits of the subsequent treatments are decisive for the value of the test? When the payer (the healthcare provider) refrains from treating patients due to the risk of the treatment not meeting expectations – can we find ways in which the pharmaceutical companies and the payer can share the risks related to the effect of the treatment?

In this report, TLV describes the challenges we consider to be most critical to health economic assessments of precision medicine and ATMP, and also provide suggestions for meeting some of these challenges. In addition, we outline our view of the opportunities for using new types of payment models for ATMP.

How do we separate the value of different products when the health benefits accrue from using them in combination?

One distinctive characteristic of precision medicine is the use of diagnostic, prognostic and treatment-predictive tests as an integral part of the treatment chain. This then raises questions about how to evaluate the costs and benefits of these

medical devices. Among other things, TLV notes that if the introduction of a new drug requires the use of a treatment-predictive test not normally carried out, the cost of this test must be included in the total treatment cost for the new drug in the health economic assessment. However, if the test is already being carried out on the patients in question, and the information from the test can be used for choosing between a range of subsequent treatments, then the cost of the test need not be added to the cost for the new drug.

We also reverse the perspective and ask ourselves the question: How should we assess the value of the treatment-predictive test that provides information about which drug to use? TLV concludes that the value of a treatment-predictive test is determined by the cost-effectiveness of the subsequent treatments. This makes it challenging to make full health economic evaluations, since they require a lot of information.

The emergence of precision medicine also means that targeted medicinal products are replacing a range of other "blunter", less effective, drugs. However, it is also common for precision treatments to be used as an addition to an existing treatment regime, which means TLV needs to assess an increasing number of combination treatments. A number of challenges arise if the drugs being used in combination are high-priced originator products. In this report, we discuss one of them: How should the total cost that can be accepted for the combination be allocated between the different products, i.e. what share of the total cost should each separate product be allowed to claim? TLV's view is that, as a starting point, at least one of the drugs must almost always be sold at a lower price than if it is used in monotherapy. Otherwise, the combination would be far too expensive.

TLV also suggests that the best way to resolve the issue of how the total acceptable cost for the combination should be allocated between the products is in negotiations between the companies selling the products in question. One reason is that the allocation must be made in such a way that the companies do not lose revenue when use of the combination is initiated, which may otherwise be the case. An agency such as TLV would have difficulty implementing such an allocation. Overall, TLV considers it important to address the challenges of pricing and payment that arise from the use of expensive drugs in combination. Part of the solution lies in more flexible pricing, i.e. that the price for a product in some circumstances should be allowed to vary between the different indications it is used for. TLV proposes collaboration with the regions and companies in order to continue to develop methods for this.

Additional value aspects of the treatment – what does the assessment include?

When it comes to patient values from precision medicine and ATMP, TLV considers it most important to include the two aspects that our preferred measure of health benefit, the Quality-Adjusted Life Year (QALY), intends to measure, namely the effect on health-related quality of life and life expectancy. These are also the type of values that precision medicine and ATMP are primarily expected to provide. But it is important to quantify them in precise enough a manner to accurately capture the benefits for the patient.

TLV does not draw any firm conclusions in this report in terms of whether there are grounds for including new aspects in our health economic evaluation and decision-making, nor in terms of which aspects might be relevant in such a case. However, one conclusion we do draw is that if a value aspect is important and ethically reasonable to consider, it should be included regardless of technology – that is, regardless of whether it concerns a precision medical technology, ATMP or any other type of technology. Another conclusion is that the main obstacle to identifying the value of precision medicine and ATMP will be the lack of evidence for how large the health benefits will be from various treatments and tests – compared to the alternative and in the long term.

Precision medicine will not lead to higher precision in the health economic assessments

Precision medicine is currently very much a question of using molecular tests to identify which patients can be expected to benefit from a treatment. To some extent, this means that there will be more certainty about the effect of a treatment. It also means that money is not spent on treatments for patients in cases where it will not be effective. Despite this, TLV does not currently consider health economic assessment of precision medicine to be associated with less uncertainty than assessments of other types of drugs, as there is often less clinical evidence available for precision medicine technologies. TLV also suggests that there will not necessarily be an improvement in cost-effectiveness, despite the ability to identify patients who will not experience an effect in advance. This is because the pharmaceutical companies are likely to adjust the pricing of the drugs to reflect the effect in the targeted patient group.

Precision medicine also means that the treatment will become more adapted to the individual. For the health economic evaluations, it can create a conflict between the relevance of the decision, which requires a fine-grained analysis, and the level of detail in the available data. This balance is discussed with a starting point in an example of a so-called tumour agnostic cancer drug which is used for many different cancer indications. TLV argues that it will often be reasonable to make separate calculations for different subgroups where the aspects we know differ between groups are varied, for instance survival prognosis or which product is the relevant comparator. However, there will often be cases where effectiveness data is not available for different subgroups, which makes it harder to vary the effectiveness parameter in a well-informed manner in the simulations.

How can we manage the uncertainties?

When TLV conducts health economic evaluations, all available information about the long-term health benefits of a new drug is used. In addition to results from clinical trials, what is likely based on medical and biological considerations is also taken into consideration. For ATMP in particular, however, situations of genuine uncertainty will arise, i.e. when there is basically no knowledge of the likely outcome in the long term. If payment for these one-off treatments is made in full at the time of treatment and the actual long-term health benefit for the patient is not as large as expected, the cost may be significantly higher than actual health gain can justify.

ATMP therefore involves a greater risk for the payer than pharmaceutical treatment given continuously. The health economic evaluation must therefore reflect this higher uncertainty.

First, TLV wishes to emphasise the importance that the assumptions made do not mean that all uncertainty is unidirectional. By this, we mean that it is not reasonable to make assumptions in such way that all possible deviations in clinical practice from the assumptions will result in a higher cost per health benefit. Therefore, it is rarely reasonable to assume a lifelong effect: the duration cannot be longer than lifelong, so the uncertainty is unidirectional with this assumption. Secondly, it is important that the health economic evaluation reflects the possibility of different outcomes. In this report, TLV describes several methods for how this can be achieved. One of the methods we suggest is that the presented base case scenario consists of a probability-weighted average of different calculations of cost per health benefit (QALY), where each calculation reflects one possible outcome. For example, instead of having a base case scenario based on a fixed duration of the treatment effect, the base case can be calculated as a probability-weighted average of different ICERs, where the duration of treatment effect varies. These probabilities can then be standardised to a certain extent in order to create transparency and facilitate consistent assessments, i.e. that equals are treated equally. Using this method, the calculation better reflects the genuine uncertainty that exists as well as the possibility of different outcomes.

A higher discount rate is another method sometimes proposed in order to deal with situations of major uncertainty in cost-benefit calculations for publicly funded investments. However, TLV considers this method to be too crude for dealing with uncertainty, and is nothing that is proposed here.

One possibility for the paying party and/or decision-maker in the face of great uncertainty over for instance health benefits, is to wait for a number of years before subsidising or recommending a treatment until better evidence is available. However, the consequences of waiting for treatment differ between diseases. Consideration should therefore be given as to whether the long-term health effects to patients from postponing treatment should play a role in how much uncertainty is accepted, i.e. that more uncertainty is accepted if the condition is such that patient health would seriously and permanently deteriorate in an irreversible way if treatment were to be postponed. TLV therefore intends to continue the investigation into this idea, as well as to develop a measure to quantify patient health loss from waiting for treatment.

New types of payment models should be tested – outcome-based models in particular

In this report, a payment model refers to an agreement between companies and payers whereby the actual price paid deviates from the official list price. The purpose of a payment model is to facilitate the use of a product at a reasonable cost from the perspective of both the payer and the company. The agreement concluded between the marketing company and the payer can be a simple percentage refund. The agreement can also stipulate that the payment is not a fixed amount per

package, but varies depending on health outcomes, indication, volume purchased, or some other parameter.

Outcome-based payment models based on observed health benefits in clinical practice are, in theory, an effective way of reducing the risk to the payer. They may facilitate the use of the drug in situations where the parties (e.g. the drug company and the payer) have different views on the expected health gains at the time of the health economic evaluation, since payment takes place when the actual benefit has occurred. In addition, other types of outcomes than health benefits can be used, such as the patient's possible future use of other expensive pharmaceutical treatments. However, there are several challenges to making outcome-based models work in practice.

In this report, TLV outlines a number of different payment models, the risks they address, and the conditions required to facilitate their use. TLV's view is that outcome-based payment models with staggered payment and long follow-up have the potential to address several of the challenges associated with one-off treatments with great uncertainty, such as ATMP. We also outline some of the key challenges to facilitating the implementation of these models. One challenge lies in the current limitations to measuring relevant treatment outcomes. Currently most endpoints that are potentially useful in outcome based payment models, are not routinely registered in nationally available health data registers. For in-hospital products, it is not even registered which patient receives which drug. Another challenge lies in the practical and administrative restrictions for the public sector to sign agreements for payment models – even though it is not entirely clear exactly how extensive these restrictions are. However, TLV notes that one prerequisite is that the agreement is formulated in a way that minimises the risk of ambiguities and the parties making different interpretations. TLV argues that the best way to take this work forward is to try to develop payment models and agreements for the new ATMPs that will be launched in the future, and by this gain experience of what works.

TLV makes some further conclusions about the use of outcome-based agreement models for ATMP. One is that dividing the payment over a number of years does not reduce the budgetary problems of the regions to a significant extent. The reason is that, in the face of a continuous influx of patients, the annual expenses of the payer do not decrease more than during the first years. However, TLV finds that staggered payment, in combination with an outcome-based model, can serve a purpose in a way that the payment takes place when and if the health benefit occurs.

Another conclusion is that if the number of years of patient follow-up under the agreement is significantly shorter than the number of years the new drug is expected to provide health benefits, it will be difficult – although not impossible – to account for a significant part of the uncertainty using a payment model. Therefore, with a limited follow-up period, several conditions need to be met in order for a payment model to be able to provide a significant risk reduction for the payer. One is that there must be a predictor to provide a clear indication of the future effect of the drug on the patient. This predictor variable should be measured at the end of the follow-up period. Another condition is that a large proportion of

the payment should be made at the end of the follow-up period, and only if the predictor indicates good and long-term future effect.

TLV considers that the special characteristics of ATMP, with a large up-front cost at the time of treatment as well as a potentially long-term health benefit, could justify the central government taking a role of co-financier for these products. One reason is that the central government is better able to manage a situation with large temporary expenses than individual regions are – a challenge which will be more pressing if and when ATMPs for more common diseases are launched. The government can also alleviate the budgetary problem a region may experience if there is a high concentration of patients afflicted with a particular disease in that particular region. A further reason is that if the government considers a rapid and broad use of ATMP in Sweden to be important for research or industrial policy reasons, co-financing could be a way to prioritise these issues.

The costs for the products need to be reasonable in relation to the benefits

Health economic evaluations are an important tool when deciding whether or not to use a specific medicinal product. Sweden has a system with value-based pricing: the price has to be reasonable in relation to the health benefit compared to the treatment that the patient would otherwise receive. The evaluations and decisions have to abide by the three basic principles of the ethical platform put into law by the Swedish parliament: that publicly funded healthcare provision should respect the equal value of all people; that people with the greatest medical needs should receive a larger share of the available resources available for healthcare than other patient groups; and cost-effectiveness – that the costs should be reasonable from a medical, humanitarian and socioeconomic perspective.

Based on the ethical platform, TLV's conclusion is that there should not be any favouring of precision medicine and ATMP compared to other healthcare technologies. These technologies are part of the overall healthcare landscape. They must therefore be considered part of the rest of the system and included in the overall priority setting. While emphasising the benefits of these technologies, we have a responsibility as public sector stakeholders to safeguard the common resources and ensure as far as possible that the price we pay for the products is reasonable in relation to the benefits we expect to receive. The aim is to achieve the maximum possible health for the taxpayers' money.

What do we suggest as next steps?

The work to develop health economic assessments for precision medicine and ATMP, and to investigate the possibilities for actual implementation of payment models, needs to continue. TLV proposes that this work take place in continued collaboration with other stakeholders with a focus on the following:

- Investigate how to carry out evaluations of precision medicine tests that are simplified yet informative.
- Investigate whether the cost per QALY presented by TLV in the base case scenario for ATMP should consist of a probability weighting of calculations with different outcomes, and, if we conclude this is a good idea, how this should be done.

- Continue the discussion of whether patients' long-term health loss from waiting for treatment should affect how much uncertainty is accepted for a new treatment, and develop a measure to quantify the health loss.
- Combination treatments: continue to investigate how we make it possible to set different prices for different uses in some situations.
- Continue to investigate the possibilities for the public sector to enter national agreements for payment models.
- Develop concrete drafts of outcome-based payment models and contractual arrangements for ATMP, and analyse lessons learned and experiences.

Termer och begrepp

Aktiv substans – det ämne i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

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

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

Beredningsform – olika former för hur ett läkemedel kan tillföras kroppen, till exempel via tablett, injektionsvätska eller plåster.

Betalningsmodell – begreppet används i denna rapport för en situation när betalningen för ett läkemedel avviker från det officiellt fastställda priset, och inte är en konstant summa per förpackning utan kan variera beroende på patient, indikation, köpt volym, hälsoutfall eller något annat.

CAR-T – en typ av ATMP som bygger på att aktivering av patientens egna T-celler för behandling av cancersjukdomar.

Enkelarmad studie – studie utan jämförelsearm, vilket även benämns "okontrollerad studie" (engelska: "single-arm study", SAT).

Godkänd indikation – det sjukdomstillstånd som får behandlas med ett läkemedel som godkänts av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, European Medicines Agency.

Incidens – antalet personer som insjuknar i en sjukdom under en tidsperiod, till exempel ett år.

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

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) – ett mått på hälsa som fångar både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet.

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

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

Prevalens – anger den andel individer i en population som har en sjukdom eller ett givet tillstånd.

Originalläkemedel – det första läkemedlet på marknaden som innehåller en viss aktiv substans. Dessa läkemedel har patentskydd och utsätts därmed inte för konkurrens av generiska motsvarigheter under ett antal år.

Randomiserad kontrollerad studie – studie med en s.k. kontrollarm för jämförelse där studiedeltagarna lottas (randomiseras) till antingen den ena eller den andra behandlingen. Denna typ av studiedesign ger resultat med högt bevisvärde. (Engelska: "randomised controlled trial", RCT).

Regioner – det som fram till år 2019 kallades för landsting.

Real world data (RWD) – data som skapas i klinisk praxis i samband med användning. "Real world evidence" (RWE) är de slutsatser som kan dras genom att analysera RWD. I TLV:s kommande rapport "Utvecklad uppföljning med hjälp av nationella tjänsteplattformen" beskrivs RWD mer utförligt.

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

Särläkemedel – (engelska: "orphan medicinal products") läkemedel som används för att behandla mycket sällsynta sjukdomar. De har liten förväntad försäljningsvolym och i regel ett högt pris.

1 Bakgrund och nulägesbeskrivning

1.1 Regeringens uppdrag till TLV

TLV har fått ett regeringsuppdrag att utveckla hälsoekonomiska bedömningar för precisionsmedicin och utreda möjliga betalningsmodeller för gen- och cellterapi (ATMP).¹

Inom ramen för uppdraget ska TLV analysera och lämna förslag på hur hälsoekonomiska bedömningar av precisionsmedicin kan utformas. Hela behandlingskedjan ska beaktas och särskilt fokus ska läggas på att analysera hur en hälsoekonomisk bedömning kan genomföras för exempelvis diagnostiska tester, genetisk testning och mjukvara, till exempel genom Bayesiansk analys, simulering eller annan metod som TLV bedömer som relevant.

TLV ska också utreda hur betalningsmodeller för gen- och cellterapi (ATMP) kan utvecklas för att hantera de stora behandlingstkostnader och de osäkerheter som är kopplade till bland annat långtidseffekterna av ATMP.

Uppdraget ska redovisas till Regeringskansliet senast den 1 maj 2021.

1.2 TLV:s målsättning och tolkning av uppdraget

Regeringens life science-strategi pekar ut området precisionsmedicin och ATMP som centralt för Sveriges förmåga att bli en världsledande life science-nation. (1) I denna strategi lyfts bland annat fram vikten av att optimera tiden mellan godkännande och implementering för dessa produkter. Även behovet av ökade kunskaper om hur kostnader och osäkerheter kan hanteras och förbättrade förutsättningar för hälsoekonomiska utvärderingar betonas.

TLV:s övergripande målsättning med arbetet har varit att i samverkan med andra aktörer nå en ökad kunskap om hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för behandlingar inom precisionsmedicin och ATMP. Kunskaperna ska kunna omsättas till praktisk användning och vara användbara och relevanta i en svensk kontext, exempelvis i utveckling av TLV:s hälsoekonomiska bedömningar och vid analys av vilka betalningsmodeller som kan vara användbara och möjliga i vilken situation. Förhoppningen är att detta i förlängningen ska stärka möjligheterna för hälso- och sjukvården att erbjuda patienter tillgång till behandlingarna – jämlikt över landet – till en rimlig kostnad för det offentliga.

Uppdraget till TLV berör två olika typer av teknologier: precisionsmedicin och ATMP. I kapitel 3 beskrivs vad begreppen avser och hur de förhåller sig till varandra. TLV har i detta regeringsuppdrag valt ansatsen att utgå från de utma-

¹ Regleringsbrev avseende budgetåret 2020 för Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket, <https://www.esv.se/statsliggaren/regleringsbrev/?RBID=20589>

ningar som uppkommer i samband med introduktion och användning av dessa produkter. Utmaningarna för precisionsmedicin respektive ATMP är delvis olika och delvis samma – både avseende vilka hälsoekonomiska principer och metoder som ska användas, och hur betalning för dem kan ske.

För att kunna avgränsa omfattningen av detta uppdrag har utgångspunkten således varit produkter inom precisionsmedicin och ATMP. Det finns många ytterligare relevanta frågor som rör hälsoekonomiska avvägningar och prissättnings- och betalningsmodeller för läkemedel men som inte har analyserats inom ramen för detta arbete. Många av de slutsatser som vi drar i rapporten gäller dock även för läkemedel och tester som inte strikt klassas som precisionsmedicin eller ATMP, men som är förknippade med samma utmaningar.

I TLV:s grunduppdrag ingår att göra hälsoekonomiska utvärderingar av enskilda behandlingar och tester för de produkter där företag har ansökt om subvention eller där regionerna har efterfrågat hälsoekonomiska underlag. Ansatsen i detta uppdrag har därför varit att analysera uppdragets frågeställningar utifrån de situationer som TLV ställs inför vid hälsoekonomisk utvärdering av enskilda produkter inom precisionsmedicin och ATMP. I utredningen av möjliga betalningsmodeller har vi tagit ett mer övergripande perspektiv. Även här har dock utgångspunkten varit att hitta lösningar utifrån enskilda situationer. Frågor om hur produkter inom precisionsmedicin och ATMP påverkar hälso- och sjukvården på systemnivå, huruvida det är kostnadseffektivt att anpassa vården till användning av produkterna, och hur den övergripande finansieringen bör utformas har således inte varit i fokus för detta uppdrag. TLV har heller inte gjort någon juridisk analys av hur betalningsmodeller kan användas inom ramen för en offentlig upphandling.

1.3 Olika aktörer i dagens system för godkännande, värdering och betalning

1.3.1 Beslut om marknadsgodkännande för försäljning tas av de europeiska läkemedelsmyndigheterna

De regulatoriska kraven för godkännande av försäljning av läkemedel innebär att det sökande företaget visar att nyttan med behandlingen överväger riskerna, som framför allt består av biverkningar. Nyttarisk-bedömningen innebär ingen jämförelse av läkemedlets effekt relativt andra läkemedel och är inte heller någon bedömning av huruvida kostnaden i relation till hälsovinsten är rimlig.

Beslut om godkännande av nya läkemedel sker idag oftast på central europeisk nivå och är ett resultat av samverkan mellan de nationella läkemedelsmyndigheterna och den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA (2). Enligt EU-förordning (EG) nr 726/2004 måste vissa typer av läkemedel godkännas i central procedur, vilket ger ett gemensamt godkännande för hela EU samtidigt. Bedömningen sker genom ett konsensus- eller majoritetsbeslut av företrädare för samtliga EU:s medlemsstater vid EMA. Därefter fastställer EU-kommissionen godkännandet. För andra produkter är det frivilligt för företaget att välja central procedur eller någon av de nationella procedurerna.

Flertalet precisionsmedicinska produkter som utvecklas idag samt alla avancerade terapier (ATMP) faller inom någon av de kategorier där marknadsgodkännande endast kan ges i central procedur, nämligen

- bioteknologiska läkemedel, inklusive ATMP
- sär läkemedel
- vissa terapiområden:
- HIV/AIDS
 - cancer
 - neurodegenerativa sjukdomar
 - diabetes
 - autoimmuna sjukdomar
 - virussjukdomar.

Ett gemensamt drag för de flesta precisionsmedicinska läkemedel är således det centrala marknadsgodkännandet.

För vissa läkemedel finns möjligheten till ett villkorat marknadsgodkännande, ”conditional marketing authorisation”. Ett sådant godkännande kräver mindre mängd kliniska data än vad som normalt accepteras. Bedömningen är här att fördelarna med en snabb introduktion och ett tidigt tillgängliggörande av läkemedlet överväger riskerna med begränsad kunskap om läkemedlet. I samband med ett villkorat godkännande ställer de regulatoriska myndigheterna krav på att en viss uppsättning ytterligare data ska inrapporteras för att bekräfta att en positiv nytta-riskbalans föreligger. En årlig utvärdering av aktuella data görs då fram till dess att produkten erhåller sitt fulla godkännande när alla villkoren är uppfyllda.

Många precisionsmedicinska produkter karakteriseras av att de har ett villkorat marknadsgodkännande.

1.3.2 TLV fattar beslut om pris och subvention för produkter som förskrivs på recept

TLV beslutar om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. De produkter som ingår i förmånerna subventioneras för alla patienter som får läkemedlet utskrivet på recept. TLV har en uppgift att värna om de gemensamma resurserna så att de används på ett klokt sätt, för att uppnå mesta möjliga hälsa för skattepengarna.

TLV:s beslut utgår från den etiska plattformens tre grundläggande principer. (3) Dessa är

- 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 och att inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att kostnaderna för användning av läkemedlet framstår som rimliga utifrån medicinska, humanitära och samhälls-ekonomiska synpunkter. 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 tillämpar dock inte det som kan benämnas det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet, och i avsnitt 5.4 förklaras varför. Förmånslagen lämnar ett utrymme för TLV att utveckla praxis, och vid behov ändra denna praxis. En sådan förändring som gjorts är att TLV tidigare beaktade produktionsvärdet av förvärvsarbete, om en behandling leder till att en person kan återgå arbete. En annan är att TLV vid några tillfällen beaktat att ett medicinskt tillstånd är mycket sällsynt.

Läkemedelsföretag väljer om de vill ansöka om pris och subvention för aktuell produkt till TLV. TLV gör en bedömning av produktens nytta i förhållande till kostnad, samt tillståndets svårighetsgrad. En sammanvägning av de tre principerna i den etiska plattformen görs. Exempelvis accepteras i regel en högre kostnad per hälsovinst när svårighetsgraden är hög. Inom 180 dagar lämnas förslag till beslut till nämnden för läkemedelsförmåner, som fattar beslut.

1.3.3 Inom ramen för klinikläkemedels- och medicinteknikuppdragen tar TLV fram hälsoekonomiska utvärderingar till NT- och MTP-rådet

Sveriges regioner samverkar för att uppnå en jämlik, kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av nya läkemedel. (4) 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 utser vilka läkemedel som ska ingå i den nationella samverkansmodellen, och ger rekommendationer om hur dessa läkemedel ska användas. De flesta läkemedel som omfattas av samverkan är läkemedel som i huvudsak rekvireras i sjukvården. För dessa läkemedel ansöker företagen i regel inte om subvention hos TLV och de omfattas därmed inte av läkemedelsförmånerna.

För vissa rekvisitionsläkemedel tar TLV fram hälsoekonomiska underlag, på beställning av NT-rådet. (5) Utvärderingarna görs inom ramen för TLV:s så kallade klinikläkemedelsuppdrag. Arbetet är en del av den nationella läkemedelsstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Regionerna har även en motsvarande struktur för medicintekniska produkter. (6) (7) Medicintekniska produktrådet, MTP-rådet, är en nationell expertgrupp med sjukvårdsregional och extern representation. MTP-rådet har möjlighet att beställa utvärderingar från TLV inom medicinteknikuppdraget.

TLV utför de hälsoekonomiska utvärderingarna för klinikläkemedel och medicintekniska produkter utifrån samma principer som används vid förmånsbeslut. De hälsoekonomiska kunskapsunderlagen från TLV ligger sedan till grund bland annat för NT-rådets och MTP-rådets förhandling och beslut om rekommendation. För dessa produkter fattar inte TLV några beslut.

1.3.4 Vilka priser får läkemedel som rekvireras av hälso- och sjukvården?

TLV ska enligt 10 § förordning (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m. (läkemedelsförmånsförordningen) offentliggöra en förteckning över de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna samt uppgifter om vilka priser som får tas ut för dessa produkter. De priser TLV fastställer är således som huvudregel offentliga och kan endast sekretessbeläggas om det finns stöd för det i någon bestämmelse i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) (OSL) eller någon lag som OSL hänvisar till.

Läkemedel som rekvireras till hälso- och sjukvården upphandlas i stället av regionerna enligt lagen (2016:1145) om offentlig upphandling (LOU). I dessa fall är det regionerna som är beslutsfattare och förfarandet styrs av regelverket för LOU. I upphandlingsförfarandet sker en diskussion mellan läkemedelsföretagen och regionerna om pris, med en anbudsgivning och utvärdering, alternativt en förhandling. De läkemedelspriser som sätts genom ett upphandlingsförfarande omfattas inte av läkemedelsförmånsförordningens krav på offentliggörande.

Inom ramen för den nationella samverkansmodellen genomförs ibland gemensamma förhandlingar med företagen som marknadsför läkemedel. (8) För klinikläkemedel initieras dessa förhandlingar av NT-rådet. Målsättningen från regionernas sida är att erhålla en rabatt som gör att behandlingen kan bedömas kostnadseffektiv, baserat på den hälsoekonomiska utvärderingen från TLV. Förhandlingen kan resultera i en överenskommelse om villkor för ett avtal. Alla regioner får sedan möjlighet att teckna avtal med dessa villkor.

1.3.5 Förmånsläkemedel betalas av staten till regionerna; för klinikläkemedel har regionerna budget- och finansieringsansvar

År 2020 omsatte läkemedel inom förmånerna 35,5 miljarder kronor och rekvisitionsläkemedel 10 miljarder kronor. Av dessa kostnader betalar samhället 28 miljarder kronor för förmånsläkemedel och hela summan (10 miljarder) för rekvisitionsläkemedel.

Regionerna får ett riktat statsbidrag för kostnader för läkemedel inom förmånerna. Detta betyder att regionerna inte har ett finansieringsansvar för läkemedel som förskrivs inom förmånerna. Bidraget baseras på den prognos över kostnader för förmånsläkemedel som Socialstyrelsen gör varje år. Fördelningen mellan regionerna sker via en behovsmodell som baserar sig på regionernas folkmängd och sammansättning. Varje region får alltså inte ett bidrag som exakt motsvarar regionens faktiska kostnad.

Regionerna finansierar rekvisitionsläkemedel genom landstingsskatt och det generella statsbidraget, och har för dessa läkemedel således även ett finansieringsansvar.

1.3.6 Användning av läkemedel styrs i stor del av beslut och rekommendationer på nationell nivå

NT-rådet utser alltså vilka läkemedel som ska ingå i den nationella samverkansmodellen, och ger rekommendationer för hur dessa läkemedel ska användas. (9)

Vid regionernas horisontspaning, *horizon scanning*, kartläggs systematiskt vilka nya läkemedel och indikationer som kan vara aktuella för introduktion under de närmaste åren. Läkemedel som enligt vissa regionsspecifika kriterier bedöms ha en påverkan på vården beskrivs i en tidig bedömningsrapport som delges regionen. (9) Arbetet har sedan 2009 bedrivits av en arbetsgrupp i fylänsgruppen: Region Stockholm, Region Skåne, Västra Götalandsregionen och Region Östergötland. Horisontspaning ger regionerna och NT-rådet underlag för att besluta om ett läkemedel ska hanteras genom nationell samverkan i den gemensamma processen för ordnat införande eller om det ska hanteras av varje enskild region.

För att kunna identifiera och välja ut de läkemedel där nationell samverkan är som mest avgörande finns ett antal kriterier som vägledning. Om en produkt uppfyller ett kriterium har detta läkemedel ansetts lämpligt för nationell samverkan. (9)

Kriterierna är följande:

- Stor patientpopulation.
- Signifikant morbiditet förknippat med tillståndet.
- Potential att tillföra kliniska fördelar.
- Innovativt sätt att behandla sjukdomen.
- Potentiella kostnadskonsekvenser.
- Kan leda till behov av omorganisation av vården.
- Potential för påverkan på behandlingsriktlinjer och andra rekommendationer.
- Potentiella säkerhetsaspekter att beakta.
- Potentiellt högt media-/patientintresse.
- För snabb eller för långsam introduktion kan förväntas efter ett godkännande.
- Potentiellt juridiskt, etiskt eller politiskt intressant.

Hänsyn tas också till om substansen/indikationen

- tillhör en växande läkemedelsgrupp eller terapiområde
- är ett nytt sätt att behandla eller är en ny läkemedelsgrupp
- är relevant för svenska förhållanden
- ligger i sen fas 2 eller i fas 3 i den kliniska prövningen, eller är inskickat till regulatoriska myndigheter för godkännande.

ATMP är en produktgrupp som uppfyller kriterierna för nationell samverkan.

Subventionsbeslut från TLV och rekommendationer från NT-rådet har betydelse för hur läkemedel utvärderas och används i hälso- och sjukvården. Beslut om vilka patienter som ska få vilka läkemedel, om de ska få behandling och i vilket skede tas dock i respektive region och alltså inte av TLV eller NT-rådet.

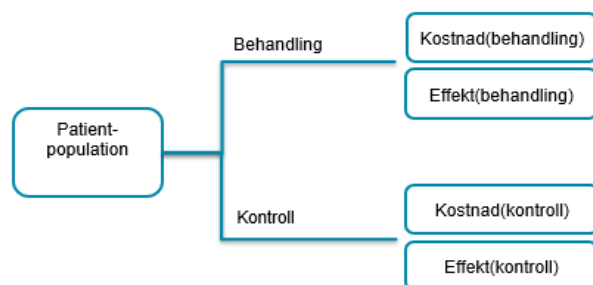
1.4 Kostnadseffektivitetsanalys som beslutsunderlag

Hälsoekonomiska utvärderingar utgör ett viktigt underlag för TLV när företag ansöker om pris och subvention för läkemedel. När en utvärdering ska genomföras behöver ett stort antal analytiska överväganden göras. Det handlar om allt ifrån att definiera beslutsproblemet – vilka behandlingar som ska jämföras och för vilken patientgrupp – på ett relevant sätt, till att göra antaganden om behandlingars långsiktiga effekter baserat på data från studier med kort uppföljningstid.

För att hantera alla faktorer som spelar roll för kostnader och hälsovinster har modellanalyser kommit att bli standardmetoden. Beroende på de utvärderade behandlingarnas karaktär och tillgång till data kan slutresultatet av analysen vara förknippad med en större eller mindre grad av osäkerhet.

1.4.1 Beslutsproblem, utfallsmått och relevanta kostnader

Första steget i en hälsoekonomisk utvärdering är definiera beslutsproblemet som ska analyseras tydligt. Vilka behandlingar eller preventiva åtgärder är det som ska jämföras och vilka patientgrupper är det som berörs av åtgärderna? I Figur 1 visas en enkel skiss av ett beslutsproblem där en behandling jämförs med en alternativ behandling (vilket oftast innebär nuvarande standardbehandling i klinisk rutinsjukvård) för en patientpopulation. Genom att skatta kostnader och hälsovinster för de utvärderade alternativen kan kostnaden per vunnen QALY (ICER) beräknas.



$$ICER = \frac{Kostnad (behandling) - Kostnad (kontroll)}{Effekt (behandling) - Effekt (kontroll)}$$

Figur 1. Illustration av beslutsproblem och kostnadseffektivitetsanalys.

Vanligen är behandlingen i den förenklade skissen en ny behandling, exempelvis ett nytt läkemedel som är föremål för pris- och subventionsansökan hos TLV, medan jämförelsealternativet kan vara en annan aktiv behandling eller enbart bästa understödande behandling. Att definiera beslutsproblemet är inte alltid så enkelt som ovanstående skiss visar, och vid utvärderingar av precisionsmedicin uppstår ett antal utmaningar.

Ett exempel på utmaning är att behandlingsalternativet inte nödvändigtvis är en distinkt behandling utan kan innefatta en kedja av åtgärder med diagnostiska test och skräddarsydd behandling. Vidare innebär precisionsmedicin per definition att patientgruppen som ska behandlas smalnas av, ofta ganska mycket, vilket kan

medföra utmaningar både i att definiera den relevanta patientpopulationen och att skatta kostnader och hälsovinster eftersom data också blir mer knapphändiga när patientgrupperna minskar i storlek.

Förutom ett väldefinierat beslutsproblem är det nödvändigt att bestämma vad som är ett relevant effektmått samt vilka kostnader som ska ingå i analysen. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) är det effektmått som allmänt används i hälsoekonomiska utvärderingar. En anledning till att QALY ofta används är att det möjliggör jämförelser mellan olika medicinska tillstånd.

När det gäller kostnader är grundprincipen att alla konsekvenser, oavsett var i samhället de inträffar, bör beaktas. Kostnader för sjukhusinläggningar, besök i öppen- och primärvård samt läkemedel belastar i regel regionernas budgetar och brukar benämnas sjukvårdskostnader. Omsorg och rehabiliteringskostnader kan rimligtvis också ses som sjukvårdskostnader och faller med dagens organisation till stor del på kommunernas budgetar. Kostnader kan också bäras av individer själva, anhöriga eller andra delar av samhället genom påverkan på funktions- och arbetsförmåga. Notera att olika beslutsfattare, på grund av lagstiftning och andra omständigheter, inte alltid kan beakta alla kostnader när de fattar beslut.

1.4.2 Tidshorisont

Effekten av behandlingar kan påverka hälsan långt fram i tiden, antingen direkt, genom att behandlingseffekten kvarstår under lång tid, eller indirekt, då en behandling kan göra att negativa hälsoutfall, som till exempel stroke, undviks idag, vilket kan påverka förväntad överlevnad och livskvalitet i framtiden. Därför behöver kostnader och QALY av olika behandlingsalternativ ofta skattas för en relativt lång tidsperiod. Det innebär att många hälsoekonomiska utvärderingar har ett livstidsperspektiv.

Med en längre tidshorisont för analysen följer att både kostnader och effekter kommer att uppstå i olika tidsperioder. För att hantera detta behöver kostnader och effekter diskonteras till ett gemensamt referensår. Den grundläggande principen för diskontering är att kostnader och hälsoeffekter som inträffar i framtiden värderas lägre än om de inträffar i nutid (10). Argumenten för diskontering går inte igenom i detalj här, men det är relativt okontroversiellt att framtida konsekvenser diskonteras vid utvärderingar, inte bara inom hälsosektorn (11). Det som brukar diskuteras är hur hög diskonteringsränta som ska användas, om den ska vara konstant över tid samt om det ska vara samma diskonteringsränta för kostnader och hälsoeffekter.

1.4.3 Den analytiska metoden

Data från kliniska prövningar ligger ofta till grund för kostnadseffektivitetsanalyserna. Vanligtvis används modellanalyser för att sammanfoga information från de kliniska prövningarna med data från andra källor för att möjliggöra extrapolering av kostnader och effekter över tid, samt för att extrapolera intermedieära sjukdomsspecifika utfallsmått till mer generella hälsoutfall som QALY. Eftersom all relevant evidens för ett beslutsproblem sällan återfinns i en studie med tillräckligt lång uppföljningstid har modellanalyser blivit centrala. Det motsäger inte att kontrollerade experiment (randomiserade kliniska studier) är en viktig

studiedesign för att undersöka framför allt relativ behandlingseffekt. Men ofta behövs mer information än den som återfinns i de randomiserade studierna.

För att kunna skatta relevanta kostnader och QALY behöver ett antal analytiska val göras. Tidshorisonten för analysen har redan nämnts. Modellens struktur behöver också bestämmas. Här ingår att avgöra vilka kliniska händelser och hälsotillstånd som behöver finnas med i modellen för att beskriva och simulera sjukdomens naturalförlopp samt behandlingars inverkan på naturalförloppet i enlighet med aktuell kunskap om sjukdomen. Ofta handlar det om hur detaljerat sjukdomsprogressionen behöver modelleras för att ge relevanta och trovärdiga resultat.

Hälsoekonomiska begrepp

I en *hälsoekonomisk utvärdering* av en medicinsk åtgärd kvantifieras hälsovinster och kostnader. Hälsovinsten uttrycks ofta i termer av *kvalitetsjusterade levnadsår*, förkortat *QALY* (*quality adjusted life years*), ett mått som både fångar livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. Resultatet av utvärderingen uttrycks som *kostnad per vunnen QALY*, förkortat *ICER* (*incremental cost effectiveness ratio*). Den visar den ytterligare kostnad som krävs för att uppnå ytterligare en enhet hälsa, 1 QALY, om man ger behandlingen i stället för jämförelsealternativet.

Beräknad ICER används för att bedöma om en behandling är *kostnadseffektiv* eller ej. Om ICER är under den nivå som beslutsfattaren accepterar sägs behandlingen vara kostnadseffektiv, där accepterad nivå är relaterad till hur stor nytta pengarna skulle ge om de i stället används till annat – den så kallade *alternativkostnaden*. Om kostnaden för behandlingen är lägre än alternativkostnaden sägs den alltså vara kostnadseffektiv.

En hälsoekonomisk utvärdering benämns därför ofta som en *kostnadseffektivitetsanalys*, även om det finns en viss skillnad i betydelse. Vill man vara strikt så bör begreppet kostnadseffektiv användas dikotomt: antingen är en behandling kostnadseffektiv eller så är den inte det. Ofta uttrycker man dock det som att en behandling kan vara mer eller mindre kostnadseffektiv, och då avses att kostnaden per vunnen QALY är låg eller hög. I denna rapport använder vi ibland begreppet på det sättet.

Enligt läkemedelsförmånslagen ska TLV bifalla en ansökan om pris och subvention för ett läkemedel om *kostnaden är rimlig* utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och med hänsyn till hälso- och sjukvårdens etiska plattform.

TLV använder beräkningen av kostnad per vunnen QALY som ett underlag för att göra bedömningen av om kostnaden är rimlig. Men rimlig kostnad är inte liktydigt med kostnadseffektiv – även om TLV själva ibland använder begreppen så. Rimlig kostnad inbegriper också andra överväganden än ekonomisk effektivitet. Till exempel så accepterar TLV att behandlingar mot svåra tillstånd kostar mer per vunnen QALY än behandlingar mot lindriga tillstånd, vilket minskar den totala kostnadseffektiviteten av sjukvårdens resurser jämfört med om samma nivå användes oavsett svårighetsgrad. Men det är ändå rimligt av andra skäl, och det följer av den etiska plattformen att prioriteringar ska beakta sjukdomens svårighetsgrad.

1.5 Ett flertal produkter inom precisionsmedicin och ATMP förväntas introduceras kommande år

1.5.1 Horisontspaningsarbete kan ge vården förutsättningar att förbereda inför kommande kostnadsutmaningar

Horisontspaning innebär att man samlar in, dokumenterar och värderar information om nya läkemedel och indikationer innan de godkänns. Den part som har ansvar för att ge och betala för vård får då bättre framförhållning i arbetet med att förbereda vården för introduktion av nya läkemedel. Framförhållningen skapar bättre förutsättningar för att hantera kommande kostnadsutmaningar och förbereda resursomfördelningar. Detta kan i sin tur säkra god och jämlik tillgång till nya läkemedel. Regionernas horisontspaning ger regionerna och NT-rådet underlag för att besluta om ett läkemedel ska hanteras genom nationell samverkan i den gemensamma processen för ordnat införande (se avsnitt 1.3.6).

1.5.2 Enligt uppskattningar från industrin förväntas ATMP introduceras inom ett tiotal sjukdomsområden de närmaste fem åren

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har gjort en horisontspaning inom ATMP-området för att bidra till tydlighet och förutsägbarhet om vilka terapiområden och enskilda produkter som är i utvecklingsfas. Dessutom har Re-Think på uppdrag av läkemedelsföretaget Pfizer gjort en analys av vilka produkter som kan antas vara på väg att introduceras och vilken försäljningsvolym dessa produkter kan förväntas få (12). Detta har gjorts som en funktion av förväntat antal patienter och ett grovt antagande om produktens framtida pris.

Resultaten från dessa två horisontspaningsarbeten ger liknande svar i fråga om vilka sjukdomar och produkter som kan förväntas komma till marknaden under de kommande cirka fem åren. Nedan presenteras en uppräknig av de sjukdomsgrupper som förväntas leda till den största kostnadsvolymen (det vill säga antal patienter multiplicerat med antagande om pris) i Odmarks rapport. (12)

Sjukdomsgrupper (antal produkter i pipe-line):

- Parkinson (6)
- cystisk fibros (2)
- hemofili (11)
- Huntington (1)
- ALS (1)
- frontallobsdemens (2)
- AMD (6)
- hjärtsvikt (1).

För ett antal sjukdomsområden finns det också produkter i senare forskningsfaser men som har en något mindre förväntad total kostnadsvolym. Exempel på dessa är behandlingar som är kopplade till hud, blod, muskler, ögon, öron, neurologi och ämnesomsättning. Dessutom finns en stor grupp produkter under rubriken övriga sjukdomar.

1.5.3 Hur omfattande förväntas användningen av ATMP bli under de kommande åren?

Den rapport som skrivits av Odmark innehåller flera delar som är relevanta för TLV:s arbete med detta regeringsuppdrag, och nedanstående resonemang bygger i stor del på den information som Odmark presenterar. I Odmarks rapport används begreppet genterapier (som är en del av det som ingår i begreppet ATMP), och Odmark har uppskattat hur höga kostnaderna blir för att behandla svenska patienter när de produkter som idag finns i forskningsfas eventuellt blir godkända. Studien understryker att alla kostnadsberäkningar är mycket osäkra och att de gjorts utifrån antaganden om antal patienter med en viss sjukdom och andel av dessa patienter som faktisk kommer att kunna få effekt av en läkemedelsbehandling. För att kunna göra antagande om läkemedlets framtida pris används sjukdomens svårighetsgrad, förekomst av andra behandlingar och vilken form av genterapi det är frågan om. Läkemedlet placeras därefter i endera av två kategorier: lägre prisnivå, ca 7 miljoner kronor per patient, eller högre prisnivå, ca 20 miljoner kronor per patient.

Baserat på horisontspaning och antaganden om patientantal och prisnivå uppskattar författaren att den sammanlagda (ackumulerade) kostnaden för nya genterapier – alltså en delmängd av alla ATMP – blir en bit över 20 miljarder kronor totalt över de kommande tio åren. När författaren kompletterar med ett antagande om 50 procents sannolikhet att varje produkt lyckas bli marknads-godkänd så uppskattas kostnaden bli omkring 11 miljarder kronor. Dessa antaganden är som sagt förknippade med flera stora osäkerheter varav den allra största är vilka indikationer som respektive produkt verkligen kommer att bli godkänd för och hur stor prevalensen och incidensen för dessa indikationer är. Värt att notera är att kostnadsuppskattningen inte inkluderar de två sjukdomsgrupper som innefattar störst antal patienter (Parkinsons sjukdom och hjärtsvikt) eftersom författaren bedömde att uppskattningar om behandlingsbara subgrupper blir alltför svåra för dessa områden.

Utifrån antagandena och analyserna i Odmarks rapport framgår det att flera faktorer kommer att påverka användningen av de olika läkemedlen. Antaganden om hur hög incidensen och prevalensen är, blir avgörande för antalet patienter och totala kostnader. Ett antagande om höga kostnader kan behöva kvalificeras, och två olika scenarier kan användas för att förutsäga hur kostnaderna kommer att uppstå över tid. Scenario 1, med en hög prevalens (antalet patienter som idag har sjukdomen) och låg incidens (antalet nydiagnostiserade varje år), innebär att det finns en större grupp i samhället som behöver behandling initialt men att det sedan är få som nyinsjuknar varje tidsperiod. Detta leder till en hög initial kostnadspuckel men sedan lägre kostnader över en längre tid. Scenario 2, med en hög incidens men låg prevalens, innebär att en större grupp nyinsjuknar varje tidsperiod. Detta leder i så fall till samma (högre) kostnader över denna längre tid.

En annan faktor som enligt Odmark kommer att få betydelse är om sjukdomen är botande eller sjukdomsmodifierande. Vissa sjukdomar är monogena, det vill säga orsakade av förändringar i *en* gen, vilket ökar chansen att kunna hitta en botande

behandling. Andra sjukdomar beror på förändringar i *flera* gener, och för en tredje grupp sjukdomar känner vi inte till mekanismerna som orsakar dem. I de senare fallen är behandlingarna ofta symtomlindrande, och i några fall kommer de främst att fungera genom att förstärka effekten av befintlig behandling. För en monogen sjukdom utan bra existerande behandling kan man anta att den behandlingsbara patientgruppen blir större och värdet av behandlingen högre.

I rapporten betonas även att det finns osäkerheter gällande hur många patienter som får behandling och genererar kostnader utan att få den önskade eller förväntade medicinska effekten. Ett skäl till detta kan vara så kallad vektorimmunitet, vilket innebär att personen har förvärvat en immunitet mot den aktuella bäraren av genbehandlingen (vektorn). Dessutom behövs mycket mer erfarenhet och kunskap kring risker för indikationsglidning, användning av de nya terapierna i tillägg till befintlig (och ibland även den mycket kostsam terapi) med mera.

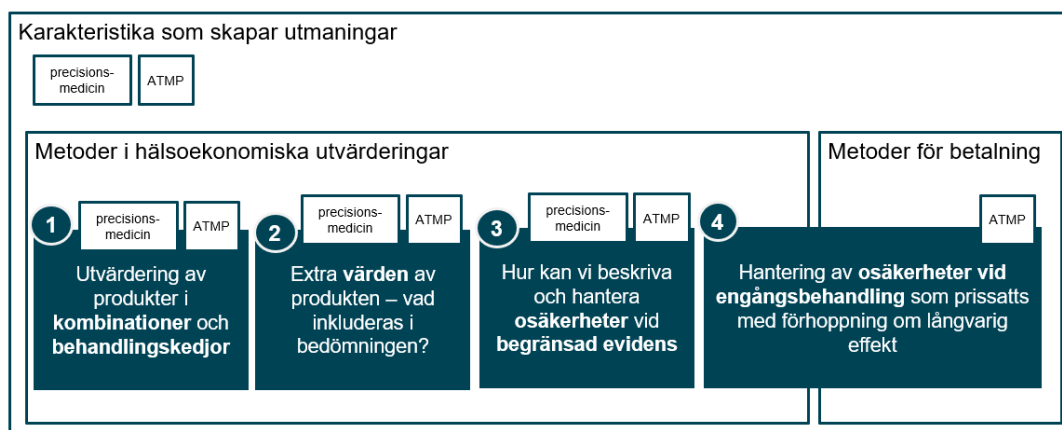
TLV välkomnar det försök som har gjorts för att uppskatta omfattningen av användningen av produkterna framöver. Vi ser samtidigt ett behov av en fortsatt horisontspaning på området, inklusive förfinade beräkningar av förekomsten av olika sjukdomar. Det finns ytterligare aspekter som rimligtvis kan komma att påverka både kostnader för läkemedlen och hur många patienter som får behandlingarna, och som TLV saknar i resonemangen i Odmarks rapport. En sådan aspekt är i vilken utsträckning som dessa behandlingar kommer att ge biverkningar eller andra bieffekter. Detta kommer potentiellt att kunna påverka både hur kostnaderna utvecklas och hur villiga patienterna är till att inleda behandlingarna. En annan aspekt är om konkurrens uppstår. Inom vissa sjukdomsområden finns flera läkemedelskandidater som kommit förhållandevis långt i utvecklingen. Ett exempel är hemofili, eller blödarsjuka. Hur lansering av flera konkurrerande produkter kan komma att påverka prisnivåer och kostnader är idag mycket svårt att bedöma.

2 Hur arbetet genomförts

2.1 Arbetet har utgått ifrån de utmaningar TLV ser

Sverige har idag ett system för pris och subvention för läkemedel som i många delar fungerar väl, men utvecklingen går fort och nya terapier som till exempel ATMP och produkter inom precisionsmedicin utmanar systemet.

TLV har i detta regeringsuppdrag tagit utgångspunkt i några av de kännetecken som är typiska för precisionsmedicin och ATMP, och formulerat frågeställningar utifrån de utmaningar som uppstår. Ramverket i Figur 2 ger en översikt över de fyra teman vi har delat in frågeställningarna i, och följande avsnitt ger en introduktion till dessa teman och listar frågeställningarna.



Figur 2. Teman för arbetets frågeställningar

Begreppen precisionsmedicin och ATMP är i delar överlappande och många produkter kan sorteras in under båda definitionerna. Precisionsmedicin är ett bredare begrepp och innehåller mycket mer än endast ATMP. Dessutom finns även ATMP vars användning inte föregås av ett genetisk test eller annan molekylär profilering och som därför inte bör beskrivas som precisionsmedicin.

Flertalet av de utmaningar som har identifierats i detta arbete (och som bygger på karakteristika hos produkterna) har betydelse för både precisionsmedicin och ATMP, men vissa gäller specifikt för den ena eller andra. Utmaningarna kring hälsoekonomiska utvärderingar gäller i stora drag för såväl precisionsmedicin som ATMP. I diskussionen om de möjligheter som nya typer av betalningsmodeller erbjuder fokuserar vi dock på engångsbehandlingar som prissatts med förhoppning om långvarig effekt, vilket främst gäller för ATMP.

TLV vill poängtera att många av de utmaningar som tas upp i detta arbete inte är nya. Exempelvis tillhör det TLV:s vardag att genomföra hälsoekonomiska utvärderingar baserat på begränsad evidens av läkemedlets effekter, och det finns sedan många år en pågående diskussion kring huruvida QALY-måttet fångar upp de

relevanta aspekterna av hälso nyttan av en behandling. Men att utmaningarna är särskilt uttalade och att flera av dem sammanfaller för dessa behandlingar motiverar att vi diskuterar dem i denna rapport.

2.1.1 Tema 1: Utvärdering av produkter som används i kombinationer eller som en del i en behandlingskedja

Precisionsmedicin innebär i sig att behandlingssekvenser skraddarsys för den enskilda patienten, både gällande vilka läkemedel som kombineras och i vilken ordning de ges. Många av läkemedlen förutsätter även användning av någon medicinteknisk produkt – som då också bidrar till den totala hälsovinsten.

I den hälsoekonomiska utvärderingen uppskattas hälsovinsten av användningen av en produkt och denna sätts sedan i relation till kostnaden. Men om två olika produkter behövs för att skapa hälsovinsten, eller om en åtgärd är en av flera komponenter i en behandlingskedja, hur kan då värdet för vardera av åtgärderna uppskattas? Eller annorlunda uttryckt, hur kan enskilda produkters bidrag till den totala hälsovinsten uppskattas?

De frågeställningar som diskuteras inom detta område är bland annat följande:

- Hur och när ska kostnaden av behandlingsprediktiva test inkluderas i en hälsoekonomisk utvärdering av den efterföljande behandlingen?
- Vilka är de grundläggande faktorer som avgör nyttan av behandlingsprediktiva tester som ger information om vilket läkemedel som ska användas?
- Bör TLV utveckla riktlinjer för hur den totala hälsovinsten av kombinationsbehandlingar ska delas upp på de enskilda läkemedlen?

2.1.2 Tema 2: Extra värden av behandlingen – vad inkluderas i bedömningen?

Det finns en diskussion om att precisionsmedicin och ATMP ger nya typer av värden som bör inkluderas i den hälsoekonomiska bedömningen. Exempelvis innebär precisionsmedicin att patienter snabbare får rätt behandling eller att behandlingen blir mer träffsäker. ATMP kan innebära att patienten har potential att bli botad från sin sjukdom.

Några frågeställningar som diskuteras inom detta område är följande:

- Vilken patientnytta är extra tydlig för precisionsmedicin och ATMP?
- Vad är viktigt att beakta innan nya värdeaspekter inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen och beaktas i beslut och rekommendationer?

2.1.3 Tema 3: Hur kan vi beskriva och hur kan vi hantera osäkerheter?

Marknadsgodkännande av nya terapier görs idag ofta baserat på begränsad information om läkemedlets kliniska effekt. Detta gäller i synnerhet för läkemedel för sällsynta och svåra sjukdomar där det inte finns effektiva behandlingar sedan tidigare.

De kliniska prövningarna är primärt utformade för att ge evidens om läkemedlets säkerhet relativt uppvisad effekt, vilket behövs för ett regulatoriskt marknadsgodkännande. För att kunna göra en bra hälsoekonomisk utvärdering behövs dock mer

information – vad effekten är på lång sikt och jämfört med den behandling som patienten annars skulle få. Den hälsoekonomiska utvärderingen måste därför ofta baseras på kvalificerade antaganden om läkemedlets långsiktiga kliniska effekt som av naturliga skäl kommer att vara behäftade med osäkerhet.

De frågeställningar som diskuteras inom detta område är följande:

- Vad menar vi med osäkerheter och vilka typer av osäkerheter är det viktigt att skilja på?
- Vad ska ligga till grund för val av nivå av subgruppsanalyser vid utvärderingar? Vilken evidens finns för olika subgrupper?
- Hur kan den beräknade kostnaden per vunnen QALY återspegla genuin osäkerhet, det vill säga faktorer som det inte går att göra några evidensbaserade antaganden om, som till exempel varaktigheten av effekt för ATMP?
- Finns det skäl att acceptera större osäkerhet i vissa situationer än i andra? Finns det därför skäl att skatta konsekvenserna för patienterna av att avvakta med en behandling? Hur kan detta i så fall göras?

2.1.4 Tema 4: Hantering av engångskostnader för behandlingar som har prissatts med förhoppning om långvarig effekt

ATMP är ofta en engångsbehandling med potential för långvariga hälsovinster och ibland även till bot. Eftersom läkemedlen ges vid ett tillfälle och prissätts på en nivå som utgår ifrån att patienten får en mycket god effekt under lång tid, samtidigt som det inte finns några garantier för effekt av behandlingen, uppstår en risk hos betalaren (regionerna). Om fullt pris betalas för alla som får behandlingen riskerar användningen att inte bli kostnadseffektiv: hälso- och sjukvården kommer att betala för mycket för de patienter som inte får god effekt under lång tid. Denna risk kan leda till att sjukvården väljer att inte använda behandlingarna, trots att vissa patienter kan uppnå stora hälsovinster.

Betalningsmodeller som innebär att betald summa återspeglar faktiskt realiserad hälsovinster kan i teorin åtgärda problemet. Men det förutsätter att läkemedelsföretaget och betalaren lyckas komma överens om ett avtal baserat på en sådan betalningsmodell. Utmaningen är att få en sådan avtalslösning att fungera i praktiken.

De frågeställningar som diskuteras inom detta område är följande:

- Vilka är de huvudsakliga utmaningarna för en kostnadseffektiv användning av ATMP? Vad kan leda till under- respektive överanvändning?
- Vilka risker kan olika typer av betalningsmodeller hantera?
- Vilka erfarenheter finns från andra länder av användning av utfallsbaserade betalningsmodeller?
- Vilka betalningsmodeller skulle potentiellt vara användbara för ATMP?
- Vilka förutsättningar måste vara på plats för att betalningsmodellerna ska vara möjliga att tillämpa i Sverige?
- Hur bör utfallsbaserade betalningsmodeller vara utformade för att effektivt minska betalarens risk?

2.2 Olika metoder har använts för att besvara arbetets frågeställningar

2.2.1 De flesta analyserna har tagit utgångspunkt i litteratur, modellering och interna och externa samarbeten

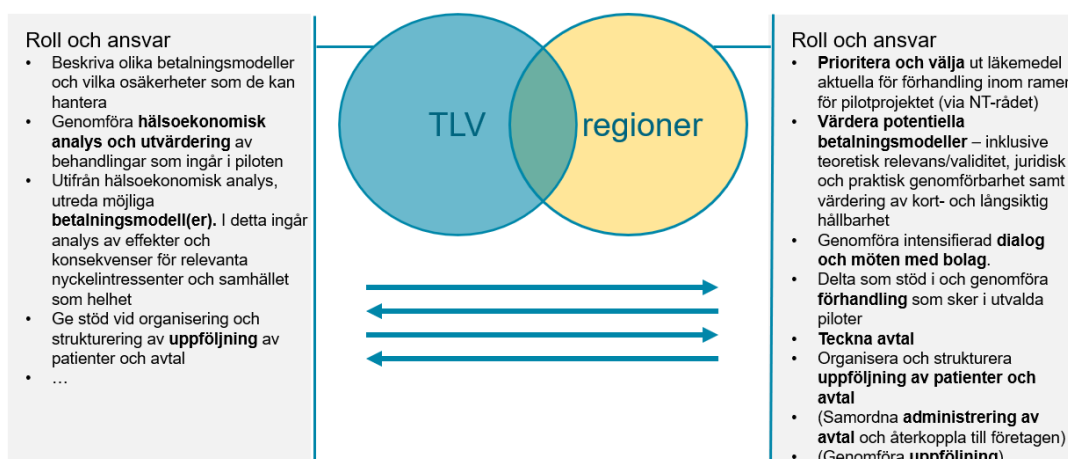
Utgångspunkten för utredningen har i mångt och mycket varit de frågeställningar och situationer som TLV ställs inför till vardags. En viktig del i arbetet har därför varit att involvera hälsoekonomisk och medicinsk kompetens på TLV, i syfte att tillvarata tillgänglig kunskap och erfarenhet. För utredningsarbetet har TLV läst relevant hälsoekonomisk litteratur, som diskuterats och analyserats. Vi har gjort viss egen teoretisk analys samt fått extern hjälp med att utföra vissa hälsoekonomiska simuleringar.

TLV har samarbetat med två grupper av ekonomiska forskare. Den första gruppen utgjordes av Martin Henriksson och Lina Gruneau vid Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi, Linköpings universitet. Deras arbete redovisas i en separat underlagsrapport som ingående beskriver grunderna för hälsoekonomiska utvärderingar med fokus på precisionsmedicin. Den andra gruppen har utgjorts av Mats Bergman, Jonas Björnerstedt, båda vid Institutionen för samhällsvetenskaper, Södertörns högskola, samt Johan Stennek, nationalekonomiska institutionen, Göteborgs universitet. Denna grupp har analyserat frågor kring hur värdering och betalning för ATMP bör göras sett ur ett nationalekonomiskt teoretiskt perspektiv och speglat i hur man löser liknande problem på andra marknader. Deras arbete redovisas i två separata underlagsrapporter. Samtliga underlagsrapporter är fristående från TLV:s rapport och respektive författare ansvarar fullt ut för slutsatser och innehåll. För den internationella utblicken om betalningsmodeller i kapitel 9 har en databas från University of Washington använts.

2.2.2 En viktig del i utredningen av relevanta betalningsmodeller har varit ett samverkansprojekt med regionerna

Sveriges Kommuner och Regioners (SKR) kongress gav i november 2019 ett uppdrag till SKR:s kansli att initiera ett utvecklingsarbete för nya betalningsmodeller för innovativa läkemedel (13). Region Stockholms politiker har gett sina tjänstemän ett motsvarande uppdrag. Eftersom dessa uppdrag har en tydlig koppling till TLV:s regeringsuppdrag och för att minska riskerna för dubbelarbete, tog TLV under våren 2020 initiativ till ett gemensamt arbete.

Samverkan har i första hand utgjorts av ett pilotprojekt med syftet att pröva möjligheterna för nya avtalskonstruktioner och betalningsmodeller för ATMP och motsvarande typ av innovativa behandlingar. Regionernas arbete har skett inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel. TLV:s och regionernas uppdrag sammanfaller i stora delar, men givet de olika aktörernas grunduppdrag har vi haft olika roller och ansvar i uppdraget. Se Figur 3 för en beskrivning av vilka delar TLV respektive regionernas representanter ansvarat för i projektet. Pilotprojektet har haft en styrgrupp med representation från SKR, Region Stockholm och TLV.



Figur 3. Roller och ansvar inom ramen för pilotprojektet

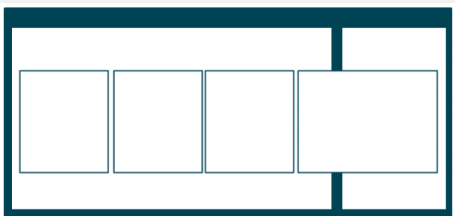
2.2.3 TLV har haft en löpande dialog med flertalet externa aktörer

Frågeställningar kopplade till precisionsmedicin och ATMP utreds och diskuteras av många aktörer både inom den offentliga sfären och den privata, och på lokal, regional och nationell nivå. Vid inledningen av detta regeringsuppdrag stod det klart att det fanns många parter som önskade information om arbetet och bidra med kunskap och perspektiv. I syfte att öka samsynen kring både utmaningar och möjligheter har TLV därför sett det som angeläget att ha en aktiv dialog och samverkan med aktörer på området. Ett ytterligare motiv är att, i ett litet land som Sverige, undvika dubbelarbete och nyttja potentiella synergieffekter.

Samverkan har skett genom deltagande i aktiviteter anordnade av externa parter, medverkan i samverkansgrupper, samt av TLV anordnade webinarier (två stycken) och referensgruppsmöten. Tre referensgrupper tillsattes där två av grupperna utgjordes av representanter från läkemedelsindustrin och en av grupperna av representanter från patientorganisationer, intresseorganisationer och offentliga aktörer. Vardera gruppen samlades tre gånger. Vid webinarierna och mötena med referensgrupperna har tolkningen av vårt uppdrag diskuterats och hur vi förväntas bidra inom ramen för detta, och en diskussion har förts kring identifierade frågeställningar.

TLV har även haft en löpande dialog med Myndigheten för vård- och omsorgsanalys, med anledning av det uppdrag som den myndigheten har för att analysera precisionsmedicinens påverkan på hälso- och sjukvården (14). Vidare, har TLV under arbetets gång haft en interaktion med Genomic Medicine Sweden (GMS) för kunskapsinhämtning och omvärldsanalys. TLV har även deltagit i den arbetsgrupp för precisionsmedicin och ATMP som är kopplad till regeringens samverkansgrupp för hälsa och life science.

3 Kännetecken för precisionsmedicin



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Begreppet precisionsmedicin saknar en enhetlig och allmänt accepterad definition. Det finns därför många olika användningar av begreppet, från smala, baserade enbart på genetiska markörer, till mycket breda, där nästan all slags komplexa eller tekniskt avancerade medicinska åtgärder kan ingå.
- TLV definierar precisionsmedicin i denna rapport som ”diagnostik, behandling och prevention baserat på den enskilde patientens molekyllära profil”. För läkemedel och andra terapier innebär precisionsmedicin för TLV att ”molekyllär information om individen eller dess sjukdom styr behandlingsvalet”. Det är precisionen i den metod som används för att påvisa de molekyllära (till exempel genetiska) egenskaperna som har betydelse, inte vilken bakomliggande teknologi som används.
- Det finns kännetecken som är återkommande för precisionsmedicinska produkter och som påverkar de hälsoekonomiska utvärderingarna. Exempel på detta är testningsförfarandet och tillhörande kostnader, samt de små patientpopulationer som den molekyllära karakteriseringen ofta leder till.
- Uppdelningen av patienter i mindre sjukdomsentiteter (stratifiering) leder också till mer komplexa behandlingsvägar, vilket kan försvåra bedömningen av effekt i förhållande till andra behandlingar eller behandlingssteg.

3.1 Vad är precisionsmedicin och ATMP?

3.1.1 Precisionsmedicin – produkter där molekyllär information styr behandlingsvalet

Begreppet precisionsmedicin är mångfacetterat och har många olika uttolkningar i litteraturen. Det används ofta som utbytbart med det närliggande begreppet individanpassad medicin (*personalized medicine*) och är väsentligen synonymt med stratifierad medicin. TLV har studerat olika definitioner av precisionsmedicin i syfte att avgränsa regeringsuppdraget i relation till TLV:s ansvarsområde och regeringsuppdragets frågeställningar.

Vad begreppet precisionsmedicin innefattar varierar i litteraturen, från relativt smala definitioner syftande enbart på terapi kopplad till en genetisk markör (ofta

avses då endast så kallade målstyrda läkemedel), till breda begrepp som även inbegriper andra typer av molekyllära biomarkörer, komplexa algoritmer och artificiell intelligens (AI), högupplösande avbildningstekniker, digitala hälsoapplikationer, prevention, livsstilsfaktorer med mera (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22).

Utifrån detta har TLV valt följande enkla beskrivning av vad begreppet precisionsmedicin omfattar: ”Diagnostik, behandling och prevention baserat på den enskilde patientens molekyllära profil”. För läkemedel och andra terapier innebär precisionsmedicin för TLV att ”molekyllär information om individen eller dess sjukdom styr behandlingsvalet”.

Den molekyllära information som används vid precisionsmedicin idag utgörs ofta av genetiska markörer eller av avvikande proteinuttryck i cellerna som kan studeras i mikroskop. De senare är ofta ett resultat av en genetisk förändring. Även andra typer av molekyllär information kan dock bli aktuella i och med de pågående landvinningarna inom studiet av proteiner och ämnesomsättningens nedbrytningsprodukter (så kallad proteomik respektive metabolomik).

I detta sammanhang ska nämnas att i praktiken ligger ofta patientkaraktäristika som *inte* utgörs av molekyllär information till grund för ett individualiserat behandlingsval. Det kan exempelvis röra sig om hur patienten svarat på tidigare behandlingar i form av både effekt och biverkningar. Detta är en del av sedvanlig läkekonst och brukar inte räknas till det nya begreppet precisionsmedicin. I teorin skulle även annan mer komplex information från exempelvis AI-baserad bilddiagnostik kunna påverka terapival. I dagsläget är vi inte medvetna om sådana exempel som inte samtidigt påvisar ett molekyllärt kännetecken, och inte heller om produkter som ger sådan information som nått marknaden, varför det inte ingår i TLV:s arbetsdefinition ovan.

I TLV:s ordinarie arbetsuppgifter ingår att göra hälsoekonomiska utvärderingar av såväl läkemedel som medicintekniska produkter. Diagnostiska produkter, i form av molekyllära tester, olika former av medicinteknisk apparatur och IT-applikationer, kan vara exempel på precisionsmedicinska produkter som TLV utreder. Även prevention kan förekomma som farmakologisk behandling av riskindivider som identifieras av ett molekyllärt test, och skulle på så sätt kunna bli föremål för hälsoekonomisk utvärdering av TLV.

3.1.2 För ATMP finns en regulatorisk definition

För ATMP finns det, till skillnad från precisionsmedicin, en legal definition för vad avancerade terapier är i gällande i EU lagstiftning. (23) Enligt denna förordning omfattar begreppet ATMP produkter som är avsedda för medicinskt bruk hos människor och använder sig av genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknik.

3.1.3 Det finns överlappning mellan precisionsmedicin och ATMP, men den är inte fullständig

Det finns överlappning mellan precisionsmedicin och ATMP, men den är inte på något sätt fullständig. Överlappningen består i att många ATMP också är en del av

en precisionsmedicinsk behandlingssekvens, till exempel genom att ett molekylärt test krävs för att identifiera de patienter som har möjlighet att få en klinisk nytta av behandlingen. Zynteglo är ett exempel på en sådan genterapi, och ett annat exempel är genterapin Zolgensma. Dessa produkter syftar även till att åtgärda en viss genetisk defekt hos patienten.

En uppmärksammat typ av ATMP som *inte* är precisionsmedicin enligt TLV:s beskrivning är CAR-T-cellsterapi. Behandlingen innebär att patientens egna immunceller plockas ut och modifieras genetiskt för att bli bättre på att identifiera och döda tumörceller, varefter de återförs till patienten (24) (25). Behandlingen syftar inte till att åtgärda en påvisad molekylär avvikelse hos patienten, utan är en typ av immunologisk behandling (24). Trots att denna typ av terapi innebär modifiering på molekylär nivå av en individs egna celler, vilket intuitivt kan föra tankarna till precisionsmedicin, saknas det testningskriterium som finns i TLV:s definition. Patienten behöver alltså inte ha någon speciell molekylär avvikelse för att bli aktuell för CAR-T-behandlingen.

Det finns även andra ATMP där det inte krävs något molekylärt test för att identifiera vem som kan ha nytta av behandlingen och som inte heller har en precisionsmedicinsk verkan på så sätt att den åtgärdar eller slår mot en specifik molekylär avvikelse. Ett sådant exempel är Alofisel (darvadstrocel), som används mot anala fistlar och består av uppodlade fettstamceller, vilka har immunmodulerande och antiinflammatoriska effekter vid inflammationsställen. Alofisel är inte en genterapi, utan en somatisk cellterapi.

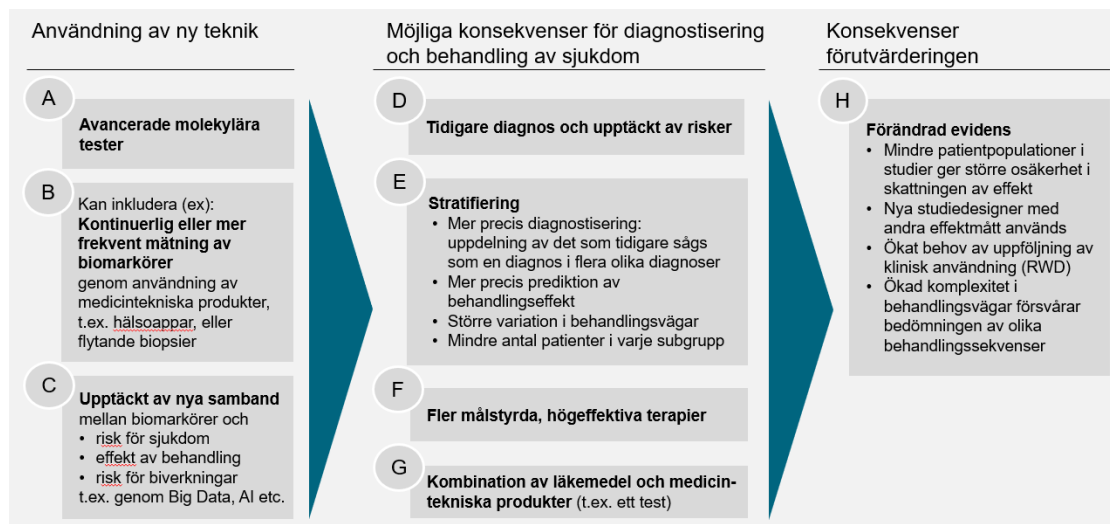
3.2 Det finns några utmärkande drag för precisionsmedicin

Precisionsmedicin är inte ett enhetligt begrepp, men det finns vissa utmärkande drag som ofta återkommer. Nedan är ett försök att ge en struktur kring några huvudsakliga komponenter. En precisionsmedicinsk produkt behöver inte ha alla kännetecknen, och nästan inget av kännetecknen är egentligen unikt för precisionsmedicin. Det är kombinationen av kännetecknen – och att de blir allt vanligare – som gör att vi kan prata om ett skifte till mer precision inom hälso- och sjukvården.

Figur 4 sammanfattar några utmärkande och ofta förekommande drag som kan påverka utvärderingar. Dessa diskuteras sedan i texten nedan. Bokstäverna inom parentes anger vilket av kännetecknen i figuren ovan som texten berör.

Ett centralt särdrag för precisionsmedicinska utredningar är den molekylära karakteriseringen (A) och den resulterande stratifieringen av patienter, det vill säga uppdelningen av patienter inom en sjukdomsentitet i mindre grupper (E). Detta ger i sin tur mindre patientpopulationer i de kliniska studierna. De mindre studiepopulationerna ökar i sig osäkerheten kring mätvärden och leder dessutom ofta till att andra studiedesigner används för godkännande än dem som vi brukar anse ge bästa evidens i form av isolering av behandlingseffekt, relevanta utfallsmått och säkra punkttestimat (H). I praktiken innebär det ofta att okontrollerade studier, det vill

såga studier utan en jämförelsearm, även kallat enkelarmade studier, används i stället för randomiserade kontrollerade studier (RCT). De senare har en inbyggd så kallad kontrollarm för jämförelse.



Figur 4. Vanliga kännetecken för precision medicin.

Ett exempel från onkologin kan illustrera vad detta innebär. Vid stora patientpopulationer består underlaget för godkännande och hälsoekonomisk utvärdering vanligtvis av en RCT med överlevnad (eller annat tidsberoende effektmått) som primärt utfallsmått. För en liten patientpopulation används däremot ofta en enkelarmad studie med objektivt fastställt tumörkrympning som primärt utfallsmått. Hur tumörkrympning relaterar till överlevnad, det mått som företagen och TLV behöver för sina beräkningar av QALY, är okänt. Detta försvårar utvärderingen påtagligt även om det är uppenbart att läkemedlet har effekt mot sjukdomen. Eftersom tumörkrympning är ett mått som man förhållandevis snabbt får svar på möjliggörs kortare uppföljning inom studien; uppföljningstiderna är ofta betydligt kortare än för en RCT med tidsberoende utfallsmått. Det bör noteras att detta inte är unikt för precision medicinska läkemedel, utan känns igen från andra ovanliga sjukdomstillstånd där patientantalen är små.

En annan följd av den ökade osäkerheten i uppskattningarna av effekt är ett ökat behov av uppföljning av användningen av läkemedlet i rutinsjukvård efter godkännandet (H). Detta kan behövas för att i efterhand säkerställa att man faktiskt får den effekt man modellerat fram i den hälsoekonomiska utvärderingen utifrån det begränsade underlaget från kliniska studier. Sådan information kallas "real-world data" (RWD). RWD är de data som skapas i klinisk praxis i samband med användning och effekt av ett läkemedel. Tillgången på infrastruktur för insamling av sådan information varierar, delvis beroende på terapiområde, men är i många fall bristfällig.

Den ökade molekyllära testningen (A) leder också, när den kan kopplas samman med kliniska data om utfall för patienterna, till ökad kunskap (C). Detta kan i sin tur ge uppslag till fortsatt läkemedelsutveckling, ofta i form av selektiva målstyrda terapier (F). Målstyrda terapier har i allmänhet en hög effekt jämfört med

läkemedel med mer ospecifika verkningsmekanismer. En hög effekt är därför ofta ett utmärkande drag för dessa biomarkörstyrda terapier. Om det målstyrda läkemedlet skulle ges till en molekylärt oselektad patientpopulation blir dock effekten ”utspädd”. Detta beror på att endast en mindre andel av patienterna, det vill säga de som uttrycker målmolekylen för läkemedlet, skulle ha nytta av läkemedlet. Den högre effekten som ses jämfört med andra typer av läkemedel kan således bero på en effektivare verkningsmekanism *i kombination med* att man med hjälp av den molekylära testningen har lyckats välja rätt patienter för behandlingen. En motsvarande möjlighet att selektera patienter finns sällan för traditionella läkemedel med en mer ospecifik verkningsmekanism; effektstorleken utspridd på hela populationen blir därför i allmänhet lägre.

Molekylära tester kan också användas för att förutspå risken för allvarliga biverkningar och på så sätt öka en behandlings nytta i förhållande till risker och kostnader (C).

Den medicintekniska sidan av precisionsmedicin utvecklas snabbt, bland annat med nya sätt att ta prover, däribland så kallade flytande biopsier (*liquid biopsies*) (B). Flytande biopsier innebär att molekylär testning görs direkt på patientens blod, i stället för på vävnadsprover som avlägsnas kirurgiskt. Man kan då exempelvis analysera i blodet cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) för att avgöra om patientens tumör uttrycker målmolekylen för ett visst målstyrt cancerläkemedel. Den förenklade provtagningen kan också möjliggöra att biomarkören följs med upprepad provtagning, detta för att bedöma om den pågående behandlingen är verksamt och för att snabbt kunna byta behandling när det behövs.

En annan sida av precisionsmedicinen som förväntas öka i framtiden handlar om bärbara medicintekniska produkter, *wearable health devices* (B) (26). Dessa produkter är apparatur för mätning av hälsodata, direkt från individen. Exempel på detta är kontinuerlig mätning av fysisk aktivitet eller hjärtfrekvens. Apparater för mätning av hjärtfrekvens och syrgasmättnad i blodet via en hudsensor används redan idag i sjukvården, och liknande teknik skulle kunna utvecklas för hemmabruk med uppkoppling mot en vårdgivare. Ett annat tänkbart exempel kan vara en apparat som mäter en diabetespatients insulinnivåer kontinuerligt och som i realtid via en insulinpump skulle kunna ge patienten en insöndring av insulin som mer liknar kroppens normala funktion än vad som är möjligt baserat på ett antal mätningar och doseringar utspridda över dagen. Förutom de praktiska fördelarna skulle användning av en sådan apparat kunna ge hälsovinster genom att en dosering som mer liknar kroppens normala insulininsöndring ger en bättre blodsockerkontroll och minskar de långsiktiga negativa följderna av diabetesjukdomen.

Medicinteknisk precisionsmedicin kan också röra sig om applikationer för datorer eller smarta telefoner där individer själva kan registrera hälsodata (B). Sådan information kan användas för egenvård och träning, men kan i vissa former även delas med sjukvården för uppföljning av kroniska sjukdomar, biverkningar, etcetera. Exempel på sådana applikationer för uppföljning av kronisk sjukdom med uppkoppling mot sjukvården finns redan som medicintekniska produkter inom

förmånssystemet (27). Denna tekniska möjlighet utnyttjas också i vissa kliniska prövningar där deltagarna själva kan rapportera in biverkningar och hälsorelaterad livskvalitet till studien via en applikation från sin egen mobiltelefon eller dator. I TLV:s rapport "Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor" beskrivs en applikation för patientrapporterade data om antibiotika-användning för patienter med cystisk fibros (28).

3.3 Behandlingarna förutsätter i olika grad anpassningar av vården

Implementering av precisionsmedicin och ATMP kräver, beroende på produkt och behandling, anpassningar av och investeringar i vården. (29) Utvecklingen bygger på att en infrastruktur finns på plats, med tillgång till data från olika källor och personal med särskilda kompetenser. Det kan kräva investeringar i form av lokaler och utrustning, men även i form av rekrytering och utbildning av personal för att korrekt diagnosticera, behandla och följa upp patienter. För ATMP kan det även handla om behov av etablering av särskilda behandlingscentrum.

CAR-T-behandlingarna Kymriah och Yescarta är exempel på en resurskrävande implementering. Behandlingarna har funnits på marknaden sedan 2018 och används för blodcancersjukdomarna akut lymfatisk leukemi och lymfom. (30) (31) För att kliniker ska få behandla patienter med dessa ställer läkemedelsföretagen höga krav på både kompetenser, utrustning och processer. Vården är här en del av produktionsprocessen och kraven ställs utifrån vad företaget behöver uppfylla för att produktion och administreringen av läkemedlen ska vara säkra. Implementeringen av dessa terapier har därför inneburit stora omställningar i vården.

Ovanstående är i huvudsak kostnader som idag bärs av regionerna. (29) Företagen bidrar i vissa fall med utbildning av sjukvårdspersonal när det kommer till kommersiella produkter och tjänster.

3.4 Exempel på TLV:s genomförda utvärderingar av precisionsmedicinska produkter

3.4.1 Alecensa – ett målstyrt läkemedel

Alecensa (alektinib) är ett exempel på ett precisionsmedicinskt läkemedel, detta eftersom endast patienter som har en viss genetisk förändring i sin tumör kan svara på denna målstyrda behandling. Det krävs ett molekylärt test som visar att patienten har förändringen innan behandling kan inledas.

Alecensa godkändes i februari 2017 för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib. TLV:s beslut om subvention (93/2017) fattades 2017-11-24 efter ansökan och sedvanlig hälsoekonomisk

utvärdering. Alektinib är en ALK²- och RET-tyrosinkinashämmare som kan inducera programmerad celledöd i tumörceller som har en ALK-fusion. Enligt indikationstexten förutsätts patienten ha genomgått ett gentest som påvisar förekomst av en ALK-mutation, innan de kan få behandling med läkemedlet. Cirka två till sju procent av patienterna med lungcancer har just denna specifika genmutation, en fusion mellan två gener (EML4³ och ALK). Denna och andra ALK-mutationer är vanligare hos icke-rökare, personer som röker lite och patienter med adenokarcinom. Det är en sjukdom med snabbt sjukdomsförlopp som ofta upptäcks först när sjukdomen hunnit sprida sig till andra organ. Patienterna kan utveckla resistens och sjukdomsprogression särskilt i centrala nervsystemet, vilket ger en försämrad livskvalitet och överlevnad. Svårighetsgraden bedömdes därför vara mycket hög.

TLV bedömde i sin utredning under 2018 att osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen är hög. (32) Detta gäller främst Alecensas effekt över tid samt hur behandling efter progression faktiskt kommer att se ut i klinisk vardag.

Frågor kopplade till precisionsmedicin

Vid den hälsoekonomiska utvärderingen ingick inga testkostnader i modellen. De huvudsakliga osäkerheterna vid utredningen var inte kopplade till läkemedlets specifika precisionsmedicinska egenskaper (se ovan).

3.4.2 Vitrakvi – ett målstyrt läkemedel med histologioberoende indikation

Vittrakvi (larotrectinib) är ett läkemedel mot cancer. Det är ett exempel på ett precisionsmedicinskt läkemedel, eftersom ett molekyllärt test krävs för att identifiera de patienter som förväntas ha nytta av behandlingen. Läkemedlet är målstyrt mot den molekyllära struktur som (indirekt) påvisas i testet.

Vittrakvi är också det första exemplet i EU på en så kallad histologioberoende indikation, vilket innebär att den molekyllära diagnostiken är det enda som avgränsar sjukdomen, förutom den övergripande begränsningen till solida tumörer. Detta är till skillnad från alla tidigare cancerläkemedel, vars användning alltid har begränsats till den eller de utvalda tumörtyper, traditionellt baserat på vävnadstyp, som man studerat användningen för vid exempelvis lungcancer, bröstcancer, prostatacancer och så vidare. Med den väntade ökade utvecklingen av precisionsmedicinska läkemedel kan denna typ av indikationer, som också kallas tumör- eller vävnadsagnostiska, förväntas öka.

Vittrakvi godkändes i september 2019 för behandling av vuxna och barn med solida tumörer med en fusion i Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK)-genen, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller där kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet, och som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ. TLV:s beslut om subvention fattades i oktober 2020 (33).

² ALK = anaplastiskt lymfomkinas.

³ EML4 = Echinoderm microtubule-associated protein-like.

Larotrektrinib är en TRK-hämmare som används mot cancer hos patienter vars tumörer har en fusion i en av de tre NTRK-generna. Det kliniska underlaget för produkten utgörs av förhållandevis små och tidiga fas 1- och fas 2-studier, i vilka individer med olika cancersjukdomar studeras tillsammans. Patientmaterialet omfattar endast enstaka patienter med några av de studerade sjukdomarna, och många cancertyper som ingår i den godkända indikationen är över huvud taget inte representerade i studierna. Av denna anledning är osäkerheterna vid uppskattningen av effektstorleken mycket stora jämfört med de stora randomiserade fas 3-studier av en enskild tumörtyp som tidigare har varit den vanliga grunden för godkännanden och därmed även för de hälsoekonomiska utvärderingarna.

Frågor kopplade till precisionsmedicin

Vid utvärderingen av Vitrakvi ingick testkostnader i analysen, inklusive kostnaderna för de patienter som testades men som inte hade en NTRK-fusion och därmed inte kunde behandlas med Vitrakvi. Annorlunda uttryckt, det var sjukvårdens kostnad för att upptäcka *en* individ som har genfusionen som inkluderades. Testkostnaderna var emellertid inte en avgörande faktor för det hälsoekonomiska utfallet. Se avsnitt 4.2 för utförligare diskussion om detta.

Det begränsade kliniska underlaget är en följd av den låga förekomsten av den molekylära avvikelserna och är på så sätt indirekt kopplat till den precisionsmedicinska behandlingsalgoritmen. Även den korta uppföljningstiden bidrar till att osäkerheterna inför beslutet accentueras och ökar behovet av uppföljning ytterligare.

För denna produkt har det inte förekommit några förväntningar på att läkemedlet ska kunna leda till bot i den huvudsakliga delen av indikationen, som gäller sjukdom i sent metastatiskt skede. För andra indikationer ingår däremot patienter i tidigare, potentiellt botbart skede, i de fall då kirurgisk resektion sannolikt skulle leda till svår morbiditet. Detta har bedömts gälla när botande kirurgi skulle innebära exempelvis amputation av en extremitet eller annan påverkan på funktion eller restsymtom. En mycket god effekt av läkemedlet vid sådan användning kan leda till att hela tumören försvinner, eventuellt via en avslutande mindre kirurgi, och patienten botas.

3.4.3 Zynteglo – genterapi (ATMP)

Zynteglo är både en precisionsmedicinsk produkt och en avancerad terapi (ATMP), som används mot blodsjukdomen beta-talassemi. För att kunna ha god effekt av behandlingen krävs att patienten *inte* har en viss genuppsättning (genotyp), varför ett test måste göras för att fastställa frånvaron av denna genotyp innan behandling ges. Detta faller under TLV:s definition av precisionsmedicin. Behandlingen är både en genterapi och en ATMP.

Zynteglo består av autologa CD34-positiva celler som uttrycker β A-T87Q-globingenen och godkändes i maj 2019 för behandling av patienter från 12 år och uppåt med transfusionsberoende beta-talassemi (TDT) som inte har en β 0/ β 0-genotyp och för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig, men som saknar en human leukocytantigenmatchad (HLA) HSC-donator.

Zynteglo är en genterapi och autolog hematopoietisk stamcellsterapi och utgör alltså en ATMP. Behandling med Zynteglo innebär att blodbildande stamceller först utvinns från patienten själv och därefter utsätts för genmodifiering. Genmodifieringen får stamcellerna att producera proteinet beta-globin, som patienter med beta-talassemi har brist på. Sedan återförs de genmodifierade stamcellerna till patienten som på så sätt ska förbättras eller botas i sin sjukdom.

Enligt indikationstexten förutsätts patienten ha genomgått ett gentest som påvisar att patienten inte har β^0/β^0 -genotyp, innan de kan få behandling med läkemedlet. Patienter som inte har genotypen β^0/β^0 producerar lite β -globin och i denna grupp varierar symtom och svårighetsgrad mellan individer. Svårighetsgraden bedömdes vara medelhög på gruppnivå.

TLV genomförde den hälsoekonomiska utvärderingen under våren 2020, inom ramen för ett samarbete mellan HTA-myndigheterna i Norge, Finland och Sverige som kallas FINOSE. Zynteglo var därefter aktuell för en nordisk avtalsförhandling mellan företaget och förhandlingsparterna i Sverige, Norge, Finland, Danmark och Island med FINOSE-rapporten som grund. Den nordiska avtalsförhandlingen ledde inte till en överenskommelse med företaget, varför NT-rådet rekommenderar regionerna att avstå från användning av Zynteglo.

Frågor kopplade till precisionsmedicin

Testkostnader för genotypning av patienter som behandlades med Zynteglo ingick i modellen. Testkostnader för patienter som *inte* uppfyllde kriteriet för behandling, det vill säga inte har genotypen β^0/β^0 , ingick inte i modellen.

Alla patienter blev inte transfusionsfria av behandlingen, det vill säga samtliga patienter botades inte. TLV bedömde i sin utredning under 2020 att de huvudsakliga osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen rörde huruvida effekten (uppnått transfusionsoberoende) för Zynteglo är ihållande på lång sikt, samt storleken på de eventuella överlevnadsvinster som orsakas av att järninlagringsrelaterade komplikationer kan undvikas. (34) Vidare var den hälsoekonomiska modellen även mycket känslig för de nyttovikter som tillskrivs behandling med järnbindande läkemedel.

Det låga patientantalet och den korta uppföljningstiden bidrog till osäkerheterna inför beslutet och skulle ha ökat behovet av uppföljning av klinisk användning. Ytterligare kostnader tillkommer med anledning av att denna avancerade form av terapi ges vid högspecialiserade centra som i många fall inte är på patientens hemort.

3.4.4 FoundationOne CDx – en medicinteknisk produkt

FoundationOne CDx är en CE-märkt medicinteknisk produkt som bygger på ett molekylärt test bestående av en genpanel. Informationen sammanställs i ett beslutsstöd avsett att användas för att selektera patienter till målstyrd cancerbehandling av olika slag. Det är på så sätt en precisionsmedicinsk produkt. TLV

genomförde en hälsoekonomisk utvärdering av FoundationOne CDx under våren 2019 (35).

FoundationOne CDx är en diagnostisk tjänst som bygger på en bred genpanel som detekterar över 300 genetiska markörer som kan vara av betydelse vid solida tumörer. Tjänsten omfattar extraktion av genetiskt material från patientprover, next generation sequencing (NGS)-baserad genetisk analys, bearbetning med bioinformatik och sammanställning av beslutsstöd, vilka kan användas som stöd vid valet av behandling till cancerpatienter. Patienter som genom testet visar sig ha en genetisk markör för vilken det finns en specifik (vanligtvis målstyrd) behandling kan då erhålla sådan behandling. För patienter som visar sig sakna en sådan genetisk markör riktas behandlingsvalet i stället mot icke-målstyrda terapier. Det finns också genetiska förändringar som kan påverka sannolikheten att svara på vissa icke-målstyrda terapier, och andra som påverkar risken för allvarliga biverkningar av en viss behandlingstyp. Behandlingsvalet behöver därför inte röra endast målstyrda läkemedel.

FoundationOne CDx och andra NGS-baserade tester användes i stor uträkning i de studier som låg till grund för Vitrakvis (se ovan) marknadsgodkännande för att hitta patienter som kunde ha nytta av behandlingen.

Frågor kopplade till precisionsmedicin

Den hälsoekonomiska utvärderingen var utmanande och flertalet svårigheter var kopplade till produktens precisionsmedicinska egenskaper.

Produkten är avsedd att användas för alla solida tumörer. Beroende på tumörtyp, sjukdomsstadium, behandlingssituation med mera kan dock patienterna ha olika stor nytta av testningen. Avsaknaden av jämförande studier av kliniskt utfall vid användning av FoundationOne CDx jämfört med andra typer av tester, gjorde att det inte var möjligt att kvantifiera den kliniska nyttan av testet. Av denna anledning gjordes endast en kostnadsjämförelse mot specifika tester för enskilda markörer, för ett litet antal utvalda diagnoser (icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, cancer med okänd primärtumör, melanom, kolorektalcancer och äggstockscancer).

I den hälsoekonomiska analysen ingick varken kostnader eller hälsovinster förknippade med den behandling som getts baserat på testningen. Anledningen var att TLV bedömde att en sådan analys skulle kräva ett stort antal antaganden med mycket stora osäkerheter i resultaten som följd. Kostnaderna för att ta fram information om behandlingsalternativ till beslutsstödet ingick inte heller i den hälsoekonomiska analysen, då utvärderingen begränsades till själva testningen. Denna typ av utvärdering fångar således inte den framtida samhällsnytta eller det monetära värde som kan genereras av den kunskap som den aggregerade genetiska informationen från många patienter ger, exempelvis i form av klinisk optimering av befintliga terapier, medicinsk forskning och ny läkemedelsutveckling. I underlaget från utredningen noterades dock att värdet av testerna ökar om de data som genereras ägs och/eller disponeras fritt av det offentliga.

Sammantaget var den övergripande komplexiteten det precisionsmedicinska särdrag som mest påtagligt påverkade utvärderingen av FoundationOne CDx. Det som bidrog till komplexiteten var många alternativa behandlingsvägar och utfall, beroende på bland annat tumörtyp och resultat av testningen. Därutöver tillkom utmaningar som är kända från medicinteknikområdet i form av mycket begränsade kliniska data.

3.5 Utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP – några erfarenheter och lärdomar

Sammanfattningsvis finns ett antal utmärkande drag som ofta förekommer vid precisionsmedicin, men få av dem är helt exklusiva för dessa produkter och de precisionsmedicinska aspekterna har inte alltid en stor betydelse för TLV:s hälsoekonomiska värdering. I många fall medför de dock nya svårigheter vid utvärderingen som kan kräva nya sätt att tänka och arbeta. Några sådana aspekter är till exempel

- testningsförfarandet och tillhörande kostnader
- små patientgrupper ger sämre evidensläge
- komplexa behandlingsvägar
- att validerade kliniska data ofta saknas för medicintekniska produkter.

Vad gäller testningsförfarandet pågår en utveckling av TLV:s praxis som diskuteras vidare i kapitel 4. Ovanstående exempel på genomförda utredningar av precisionsmedicinska produkter visar att en utveckling har skett över tid avseende testkostnaderna för att selektera patienter. Dessa har tidigare inte beaktats alls (till exempel i fråga om Alecensa 2017). I senare utvärderingar har testkostnaden för de patienter som efter testning faktiskt kan få behandlingen inkluderats i den hälsoekonomiska analysen (till exempel i fråga om Zynteglo 2020). I och med utvärderingen av det första histologioberoende läkemedlet (Vitrakvi 2020, se ovan), där förekomsten av den molekylära målmolekylen var mycket ovanlig (mindre än 1 %) inom vissa av de histologiskt definierade cancersjukdomarna, riktades uppmärksamheten även mot den omfattande testning som krävdes för att sälla fram dessa.

Molekylär karakterisering kan leda till små eller mycket små patientpopulationer, vilket i sin tur påverkar designen av studier och den allmänna evidensnivå som är möjlig att nå. Detta ökar osäkerheten i bedömningarna, vilket i sin tur kan öka behovet av uppföljning av klinisk användning.

Stratifieringen av patienter i mindre grupper med olika prognos och/eller behandlingsmöjligheter leder till mer komplexa behandlingsvägar, vilket påtagligt kan försvåra bedömningen av relativ effekt, till exempel i förhållande till nästföljande behandling i en behandlingstrappa.

Utmaningen vid utvärdering av medicintekniska produkter är ofta att validerade kliniska data saknas då produkten ännu inte har introducerats på marknaden. Det kan vara så att beprövad erfarenhet har visat att tekniken fungerar men att den kanske inte har dokumenterats i klinisk studie. Om den medicintekniska produkten är ett prognostiskt eller prediktivt test kan exempelvis den analytiska validiteten

vara säkerställd – att produkten mäter det den ska – samtidigt som den kliniska validiteten – hur testresultatet korrelerar med kliniskt utfall – inte är klarlagt. Detta ökar osäkerheten i bedömningar av relativ effekt och kostnad och kan försvåra implementeringen av innovativa medicintekniska produkter (36). I avsnitt 0 i denna rapport redogör vi för utmaningarna vid hälsoekonomiska utvärderingar av diagnostiska tester och vilka parametrar som har betydelse för utfallet.

Den precisionsmedicinska utvecklingen, liksom dess utvärdering och uppföljning, bygger också på att en infrastruktur finns på plats, med tillgång till data från olika håll (journaler, register, diagnostiska tester, hälsoappar), personal med särskilda kompetenser (till exempel bioinformatiker), logistik, genetiker, patologer etcetera.

Sammanfattningsvis påverkar komplexiteten och de nya osäkerheterna som uppstår kring de precisionsmedicinska produkternas effekt flera steg i TLV:s arbete, inklusive så väl utvärderingen av medicinsk relativ effekt och hälsoekonomiska modeller som beslutsfattande. Detta är en bild som även delas av utländska bedömare (15).

4 Utvärdering av produkter i kombinationer och behandlingskedjor



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Om introduktionen av ett nytt läkemedel innebär att ett nytt behandlingsprediktivt test måste göras, är grundregeln att kostnaden för testet inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen av läkemedlet. Men om testet redan görs för den aktuella patientgruppen, för att styra mot andra behandlingar behöver testkostnaden inte alltid inkluderas.
- Värdet av ett behandlingsprediktivt test beror på hur kostnadseffektiva de efterföljande behandlingarna är. Detta skapar utmaningar i den hälsoekonomiska utvärderingen eftersom kunskap om detta ofta saknas.
- När två eller flera dyra originalläkemedel används i kombination blir kostnaden ofta orimligt hög. Det är angeläget att hitta sätt där företagen har incitament och möjlighet att sälja sina läkemedel till lägre pris när de används i kombination än när de används i monoterapi. Ett av de problem som då måste lösas är hur det totala värdet av kombinationen ska delas upp mellan de olika läkemedlen. TLV anser dock inte att det är myndighetens uppgift att göra detta, utan att det bör lösas genom förhandlingar mellan företagen.

4.1 Precisionsmedicin innebär att produkter allt oftare kommer att användas tillsammans

En av möjligheterna med precisionsmedicin är att behandlingssekvenser i högre grad kan skräddarsys för olika patientgrupper. Precisionsmedicin innebär även att medicintekniska produkter i form av tester allt oftare blir en integrerad del av behandlingskedjan – vid skattning av risk för att utveckla en sjukdom, som ett hjälpmedel för att ställa diagnos och/eller vid val av behandling.

Att produkter allt oftare ingår som en del i en helhet medför utmaningar både vad gäller värdering och betalning. I detta arbete har vi valt att utgå från tre frågeställningar för att diskutera några av dessa utmaningar:

- Hur och när ska kostnaden av behandlingsprediktiva test inkluderas i en hälsoekonomisk utvärdering av den efterföljande behandlingen?
- Vilka är de grundläggande faktorer som avgör nyttan av behandlingsprediktiva tester som ger information om vilket läkemedel som ska användas?
- Bör TLV utveckla riktlinjer för hur den totala hälsovinsten av kombinationsbehandlingar ska delas upp på de enskilda läkemedlen?

Urvalet av dessa frågor har gjorts med utgångspunkt i de situationer som TLV ställs inför vid hälsoekonomisk utvärdering av produkter inom precisionsmedicin. Vi vill dock betona att det finns många andra frågor angående detta som behöver diskuteras i framtiden.

En utgångspunkt för diskussionen är att när olika produkter används tillsammans för att uppnå en hälsovinster finns det inga metoder som på ett objektivt sätt kan separera värdet och avgöra hur stor del av hälsovinsten som de olika produkterna bidrar med. För att ta ett exempel: Om ett behandlingsprediktivt test behöver göras för att ett målstyrt läkemedel ska kunna användas går det inte att avgöra hur stor del av hälsovinsten som ska tillskrivas testet respektive behandlingen. Båda behövs för att uppnå hälsovinsten. På motsvarande vis går det inte att objektivt avgöra hur stor del av hälsovinsten som ska tillskrivas vardera läkemedlet om två läkemedel behöver kombineras för att uppnå en hälsovinster. Det som kan utvärderas är därför en kombination av åtgärder jämfört med en annan kombination av åtgärder.

4.2 Inkludering av kostnaden för testet i utvärdering av efterföljande behandling

I följande avsnitt diskuterar vi hurvida kostnaden för ett behandlingsprediktivt test ska inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen av den efterföljande behandlingen, i situationer när testet är en förutsättning för att behandlingen ska kunna ges. Eller för att göra det mer konkret: Under vilka omständigheter är det rimligt att inkludera kostnaden för ett gentest i den hälsoekonomiska utvärderingen av ett målstyrt läkemedel?

Huvudregeln i hälsoekonomi är att alla kostnader relaterade till behandlingen bör inkluderas i beräkningen. Det kan dock vara rimligt att i vissa situationer frånga den regeln, om införandet av en ny behandling visserligen förutsätter visst resursutnyttjande men samtidigt inte tränger undan annan användning av resursen.⁴

Tre stiliserade situationer används nedan för att diskutera frågeställningen.

⁴ Det finns en omfattande diskussion av vilka kostnader som ska tas med i en utvärdering och hur kostnader ska beräknas, se till exempel (10). En fråga är hur kostnader som på medellång sikt är fasta ska beaktas. Detta handlar om kapitalkostnader (till exempel byggnader, apparatur med lång livslängd) och overhead-kostnader (till exempel sjukhusets administration). En annan, delvis relaterad fråga är om det är den genomsnittliga, den variabla eller marginalkostnaden som ska inkluderas. En tredje fråga är hur kostnaden ska beräknas: Är det till marknadspris (vilket ofta inte finns inom sjukvården), produktionskostnad eller är det alternativkostnaden? Många menar att det på principiella grunder är alternativkostnaden som bör vara utgångspunkten: värdet av den vård/insats som trängs undan (10).

4.2.1 Om behandlingen förutsätter att ett test görs, bör kostnaden för testet inkluderas i utvärderingen

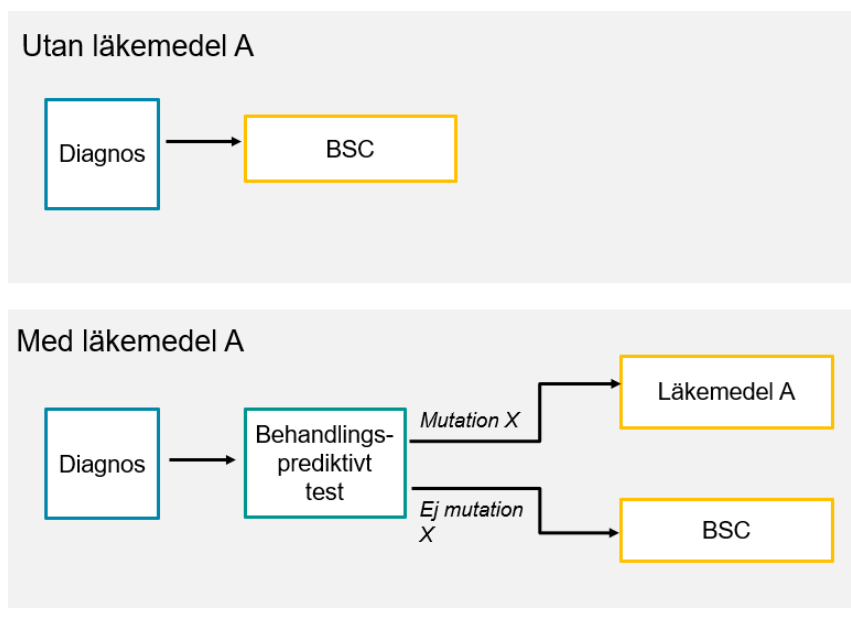
Situation I

Ett målstyrt läkemedel, "Läkemedel A", får ett marknadsgodkännande för en cancerindikation. Användningen av läkemedlet förutsätter att ett behandlingsprediktivt gentest först görs.

Förutsättningar:

- Patienten har fått diagnosen ställd sedan tidigare.
- Innan Läkemedel A lanseras finns det inte någon behandling för den diagnos som behandlingen riktar sig mot.
- Läkemedel A fungerar bara om patienten har mutation X. Därför ska ett gentest göras innan läkemedlet sätts in för att ta reda på om patienten har denna mutation.
- Läkemedel A är prissatt på ett sådant sätt att det inte ur ett kostnads-effektivitetsperspektiv är aktuellt att empiriskt testa det genom att ge det till alla patienter.

I detta fall vill vi jämföra "Test + Läkemedel A" med bästa understödjande behandling (BSC), se figur nedan.



TLV:s bedömning i det aktuella fallet

TLV anser att testkostnaden ska inkluderas i utvärderingen. Anledningen är att den uppkomna testkostnaden är en direkt konsekvens av att Läkemedel A introduceras på marknaden: resursanvändning sker som inte skulle ske utan att läkemedlet lanserades.

Kostnad per vunnen QALY beräknas enligt formeln

$$ICER = \frac{C_{LkMA} - C_{BSC}}{Q_{LkMA} - Q_{BSC}} + \frac{C_{Test}/p}{Q_{LkMA} - Q_{BSC}}$$

där C står för kostnader, Q för QALY och p för andelen patienter som har mutation X (se fotnot för hur formeln härleddes).⁵

Formeln beskriver kostnad per vunnen QALY för att behandla de patienter som har mutation X med Läkemedel A jämfört med att inte testa och ge BSC till dessa patienter.⁶

Den första termen är den vanliga formeln, det vill säga kostnad per QALY av att ge Läkemedel A till patienter som har identifierats med mutation X. Till detta måste vi lägga kostnaden för att upptäcka att patienten har mutation X, vilket fångas av den andra termen. Den andra termen visar att det inte bara är kostnaden för testet som är avgörande utan också sannolikheten, p , att patienten har mutationen.

Konsekvensen blir att ju ovanligare mutationen är, desto högre är sjukvårdens kostnad för att upptäcka en individ som har mutationen. Om testet kostar 10 000 kr och prevalensen är 10 procent kostar det i praktiken 100 000 kronor att upptäcka en patient med mutationen. Om prevalensen bara är 1 procent kostar det 1 miljon kronor att identifiera en patient med mutationen. Kvoten $1/p$ benämns ”number-needed-to-test”.

Det diskuteras ibland om testkostnaden ska beräknas baserat på endast de patienter som testar positivt eller på alla patienter som testas, se till exempel NICE:s diskussion om Vitrakvi (37). Vi tolkar diskussionen som en fråga om huruvida C_{Test} ska divideras med p eller inte. TLV:s slutsats är att testkostnaden bör beräknas utifrån alla patienter som testas, vilket också formeln ovan visar: testkostnaden uppkommer för alla patienter som testas, inte bara för de som visar sig ha mutation X.

⁵

$$ICER = \frac{C_{Test} + pC_{LkMA} + (1-p)C_{BSC} - C_{BSC}}{pQ_{LkMA} + (1-p)Q_{BSC} - Q_{BSC}} = \frac{C_{LkMA} - C_{BSC}}{Q_{LkMA} - Q_{BSC}} + \frac{C_{Test}/p}{Q_{LkMA} - Q_{BSC}}$$

⁶ Vi bortser här medvetet från frågor om testets sensitivitet och specificitet – som inte ska påverka om och hur testkostnaden ska inkluderas – för att inte komplicera i onödan. Vi återkommer till den frågan nedan.

4.2.2 Om en behandling förutsätter ett test som redan används för att styra mot annan behandling behöver testkostnad inte inkluderas

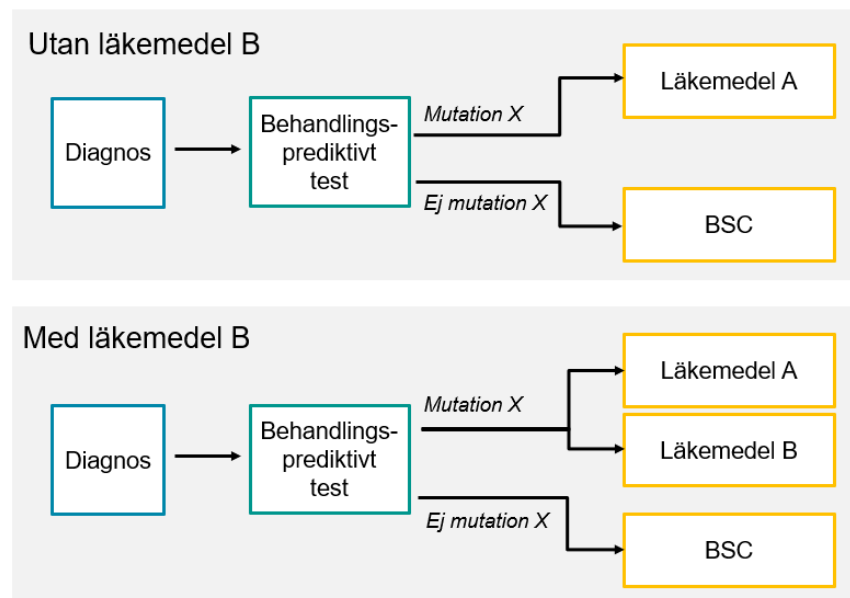
Situation II

Ytterligare ett läkemedel, "Läkemedel B", får ett marknadsgodkännande för samma cancerindikation som Läkemedel A.

Förutsättningar:

- Även Läkemedel B fungerar bara om patienten har mutation X.
- Samma diagnostiska test som används för Läkemedel A används.
- I övrigt gäller samma förutsättningar som beskrivs i situation I.

Nu ska de två behandlingsstrategierna "Test + Läkemedel B" och "Test + Läkemedel A" jämföras mot varandra, se figur nedan.



TLV:s bedömning i det aktuella fallet

I denna situation behöver testkostnaden inte inkluderas i utvärderingen. Här görs därför bara en jämförelse av hälsovinster och kostnader för de två läkemedlen. I det fall Läkemedel B bedöms ge större hälsovinst än Läkemedel A kan priset sättas högre, annars inte.

Logiken bakom bedömningen är att eftersom testkostnaden är densamma för båda behandlingarna tar dessa ut varandra.

4.2.3 Om testet redan görs på patientgruppen behöver kostnaden inte alltid inkluderas

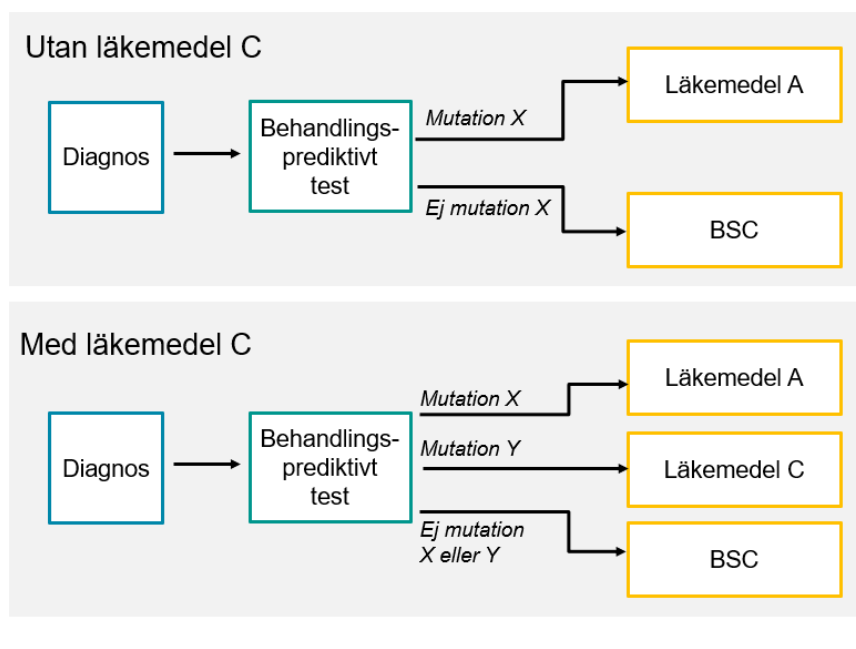
Situation III

Ytterligare ett läkemedel, ”Läkemedel C”, lanseras för samma cancerindikation som Läkemedel A och B.

Förutsättningar:

- Läkemedel C fungerar bara om patienten har mutation Y.
- Samma test som användes i situation I och II kan identifiera även mutation Y, utan extra kostnad.
- I övrigt gäller samma förutsättningar som beskrivs i situation I och II.

Vi vill nu jämföra de två behandlingsstrategierna ”Test + Läkemedel C” och ”Test + BSC”, se figur nedan.



TLV:s bedömning i det aktuella fallet

Testkostnaden bör inkluderas, men på ett sådant sätt att det beaktas att informationen från testet även kan användas för att identifiera mutation X. Om testet blir tillräckligt etablerat och används för att identifiera patienter för ett flertal olika behandlingar behöver testkostnaden inte inkluderas.

I detta fall är det svårare att avgöra om testkostnaden bör inkluderas. Å ena sidan innebär lanseringen av Läkemedel C inte att någon ytterligare testkostnad tillkommer eftersom patienterna ändå testas, vilket talar för att kostnaden inte ska inkluderas. Å andra sidan innebär ett sådant tillvägagångssätt att A och C inte behandlas lika. C kan prissättas högre än A kunde vid lanseringen – och detta även om patienter med mutation X får lika stor hälsovinst av A som patienter med mutation Y får av C.

Det är med andra ord två olika frågor att ta ställning till: för det första, en metodfråga om det är marginalkostnader eller genomsnittliga kostnader som bör användas, och för det andra hur önskvärt det är att ett lika högt pris accepteras för A och C om effekten är densamma.

Vad gäller den första frågan är marginalkostnaden för att upptäcka om patienten har mutation Y noll kronor givet att testet redan görs, eftersom det inte kostar något extra. Genomsnittskostnaden är däremot större än noll kronor. Vi menar att praxis vacklar i denna fråga, om det är marginal- eller genomsnittskostnad som bör användas, men att det ger vägledning att tänka i termer av alternativkostnader: hur mycket annan vård som trängs undan.

Som enhetskostnader används i Sverige oftast någon av regionernas prislistor för utomlänsvård, det vill säga vad en region fakturerar när de behandlat en patient som bor i en annan region. Dessa prislistor utgår ifrån Sveriges Kommuner och Regioners KPP-beräkningar (kostnad per patient), som bland annat inkluderar avskrivningar för byggnader och apparatur (38). Detta är alltså en typ av genomsnittskostnad som kan motiveras av att det finns en alternativkostnad av att utnyttja en lokal eller en medicinteknisk apparat: de kan inte användas till något annat under viss tid.

Det finns en viktig skillnad mellan lokaler och test som motiverar att genomsnittskostnaden inte är så relevant för testet: att testa för mutation Y tränger inte undan något annat. Om man då ändå inkluderar en viss testkostnad – genomsnittskostnaden – innebär det att faktisk tillkommande resursförbrukning av introduktionen av Läkemedel C överskattas. Sammanfattningsvis, en pragmatisk linje är att kostnaden inte behöver inkluderas om ett test är tillräckligt rutinartat redan innan det nya läkemedlet introduceras samt om det inte finns någon uppenbar undanträngning och alternativkostnad.

Det leder över till den andra frågan, hur önskvärt det är att ett lika högt pris accepteras för Läkemedel A och Läkemedel C om effekten är densamma. TLV menar att förutsättningarna för prissättning kan ändras över tid av en mängd olika orsaker. En utvärdering görs givet de förhållanden som gäller vid tidpunkten för utvärderingen, och det är enligt TLV orimligt att i syfte att uppnå högre grad av likhet i priser inte återspegla faktiska förhållanden i så stor utsträckning som möjligt. Om A och C hade olika jämförelsealternativ med olika priser och effekt, hade också det varit en anledning till att priserna på de två läkemedlen kunde vara olika. Notera också att det inte uppstår någon fråga om orättvisa konkurrensförhållanden eftersom läkemedel A och C behandlar olika patientgrupper och därför inte konkurrerar om marknadsandelar. Eftersom förutsättningen för att denna situation ska uppstå är att läkemedel A redan har befunnits kostnadseffektiv, drabbas inte heller någon patientgrupp orättvist av begränsad tillgång till läkemedel med samma nytta.

Exempel: hantering av testkostnader vid hälsoekonomisk utvärdering av cancerläkemedlet Vitrakvi

Läkemedlet Vitrakvi diskuterades i avsnitt 3.4.2. Detta är ett exempel på ansökningsärende hos TLV där frågan om testkostnader dök upp. Nedan beskriver vi hur TLV samt NICE (HTA-myndigheten i England) hanterade testkostnaden.

NICE anser att testkostnader ska inkluderas i den hälsoekonomiska analysen för Vitrakvi (37). Den expertgrupp som NICE tillsatte för att utvärdera kostnadseffektiviteten gjorde en beräkning utifrån kostnaden för olika metoder och andel tester som utförs med de olika metoderna (39). Såväl kostnaden för positiva som negativa test slogs i den analysen ut på antalet patienter som förväntas få Vitrakvi, i enlighet med resonemanget i ”situation I” ovan. Expertgruppen kom med denna metod fram till en testkostnad per behandlad patient på 18 618 brittiska pund. NICE valde dock en annan väg till slut vilket innebar en för analysen betydligt lägre testkostnad.

I ansökan till TLV inkluderade företaget inte kostnad för testning i grundscenariot. För barn motiverade företaget detta med att klinisk praxis är rutinmässig analys av alla gener, så kallad helgenomsekvensering. Därmed uppstår ingen extra testkostnad för diagnostiserade barn vid valet att eventuellt behandla med Vitrakvi, resonerade företaget. För vuxna menade företaget att rutinmässig testning av alla i samband med diagnos kommer att bli standard inom de närmaste åren. I vissa scenarier inkluderade företaget dock en testkostnad som de beräknade till 186 000 kronor per patient.

TLV konstaterade att om test för NTRK-fusionen görs för alla patienter vid diagnos av sjukdomen leder introduktionen av Vitrakvi inte till någon extra kostnad för testning. (40) För de patientgrupper där eventuell behandling med Vitrakvi innebär en extra kostnad för tester bedömde TLV emellertid att kostnaden för dessa bör ingå i den hälsoekonomiska analysen. Beräkningen av testkostnaden ska även beakta att många som inte visar sig ha NTRK-fusionen också kommer att testas. För barn inkluderade TLV dock inga testkostnader då de flesta barn redan vid diagnos helgenomsekvenseras. För de flesta NTRK-drivna tumörtyper som drabbar barn är NTRK-fusion dessutom vanlig.

Testkostnader var dock inte en drivande faktor i den hälsoekonomiska analysen.

4.2.4 Hur och när bör kostnaden av behandlingsprediktiva test inkluderas i en hälsoekonomisk utvärdering av den efterföljande behandlingen?

Sammanfattningsvis, om introduktionen av ett nytt läkemedel innebär att ett nytt behandlingsprediktivt test måste göras, är grundregeln att kostnaden för testet inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen av läkemedlet. Men om testet redan görs för att styra mot andra behandlingar behöver testkostnaden inte alltid inkluderas – det är situationsberoende.

4.3 Metoder för att utvärdera behandlingsprediktiva tester

I avsnitt 4.2 diskuterades om en ekonomisk utvärdering av ett läkemedel ska inkludera kostnaden för nödvändiga behandlingsprediktiva test. I detta avsnitt vänder vi på frågan: Hur utvärderas kostnadseffektiviteten av behandlingsprediktiva tester, det vill säga tester som ger information om vilket läkemedel som ska användas?

4.3.1 Ett nytt test bör ibland jämföras direkt mot annat test men ibland mot sig själv i olika test- och behandlingsstrategier

Frågan ”Är det nya testet kostnadseffektivt?” är relevant när det finns flera olika tester med liknande egenskaper att välja mellan i en viss situation. Men om det nya testet har tydligt bättre funktion och pris än det test som tidigare användes kan det innebära att en helt ny test- och behandlingsstrategi är aktuell. Detta är ett tekniskifte som introduktionen av precisionsmedicin ofta leder till. Ett konkret exempel är de breda genpaneler som ger mer information än tidigare använda tester och som har blivit allt billigare att använda. I denna situation är det mer relevant att fråga sig: ”Givet det nya testets pris och funktioner, är den nya test- och behandlingsstrategin kostnadseffektiv?”

I detta avsnitt diskuterar vi vad som påverkar kostnadseffektiviteten av ett nytt test i två olika situationer. I den första situationen jämförs det nya testet med det etablerade i samma test- och behandlingsstrategi. Vi diskuterar hur testkostnaderna, testets sensitivitet och specificitet, samt den efterföljande behandlingens kostnadseffektivitet påverkar kostnadseffektiviteten av testet.

I den andra situationen jämförs i stället ett nytt test i två olika test- och behandlingsstrategier: testning av alla patienter direkt efter diagnos jämförs med att först pröva standardbehandling och sedan bara testa de som inte får effekt från standardbehandling.

I en underlagsrapport till detta projekt (Henriksson och Gruneau) analyseras fler situationer med hjälp av hälsoekonomiska modellsimuleringar (41).

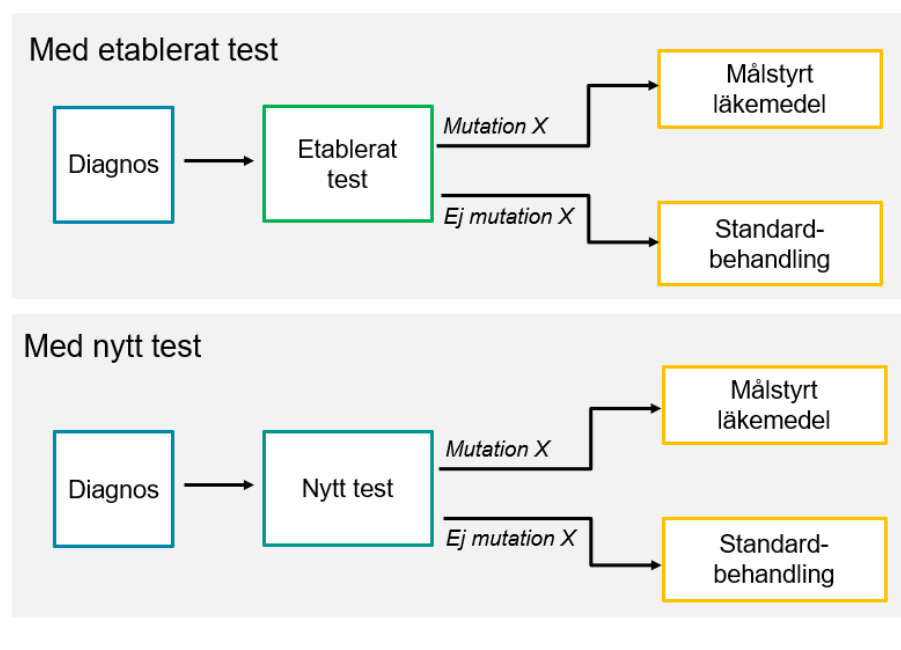
4.3.2 Utvärdering av nytt test i samma test- och behandlingsstrategi som det etablerade testet

Situation IV

I denna situation jämförs ett nytt test med ett etablerat test i samma test- och behandlingsstrategi.

Ett nytt behandlingsprediktivt test har utvecklats som kan identifiera mutation X vid en viss diagnos, och som ersätter det etablerade testet. Det nya testet har ett högre pris men har samtidigt bättre sensitivitet och specificitet.

Är det nya testet kostnadseffektivt jämfört med det etablerade testet?



I Bilaga 1 visar vi hur kostnaden per vunnen QALY kan beräknas i denna exempel-situation. Vi ser då att det nya testet uppvisar bättre kostnadseffektivitet jämfört med det etablerade testet, ju

- mindre kostnadsskillnaden för det nya testet är jämfört med det etablerade (där alla kostnader förknippade med testet beaktas)
- större skillnaden är i sensitivitet respektive specificitet för det nya testet jämfört med det etablerade testet
- mer kostnadseffektivt det målstyrda läkemedlet är jämfört med standardbehandlingen för de patienter som korrekt identifieras ha mutationen
- sämre kostnadseffektiviteten är för det målstyrda läkemedlet jämfört med standardbehandlingen för de som felaktigt identifieras ha mutationen.

De två sista punkterna antyder att för att göra en utvärdering av det nya testet måste vi veta vad kostnadseffektiviteten är för den efterföljande behandlingen. Det komplicerar utvärderingen betydligt. Det är bara om det nya testet är både bättre – har högre sensitivitet och specificitet – och billigare än det etablerade som hänsyn inte behöver tas till kostnadseffektiviteten av den efterföljande behandlingen. Om

det nya testet är dyrare och bättre måste man veta hur mycket dessa bättre egenskaper är värda, och detta beror på kostnadseffektiviteten av de efterföljande behandlingarna. En sådan fullständig analys kan dock bli övermäktig. Att hitta rimliga förenklingar bedömer TLV vara ett angeläget utvecklingsarbete.

Om valet står mellan två tester där det ena har bättre sensitivitet och det andra bättre specificitet, vilken egenskap är då viktigast? Eller annorlunda uttryckt, är det viktigare att få en hög andel korrekt identifierade med mutationen eller att få en låg andel som är felaktigt identifierade med mutationen? Även detta beror på hur kostnadseffektiv den efterföljande behandlingen är. Om vi har en situation där det målstyrda läkemedlet är prissatt på ett sådant sätt att det är precis på gränsen att vara kostnadseffektivt för patienter som är sant positiva, då är specificiteten viktigast. Anledningen är att det i en sådan situation blir viktigast att minimera den andel som är felaktigt identifierade med mutationen – här finns flest QALY att vinna. Om vi i stället har en situation där det målstyrda läkemedlet har en hög kostnadseffektivitet, då är det viktigt att se till att så många sant positiva som möjligt får behandlingen, vilket hög sensitivitet hos testet leder till.

4.3.3 Vad avgör om det är kostnadseffektivt att göra ett test direkt efter diagnos eller först efter att standardbehandlingen har prövats?

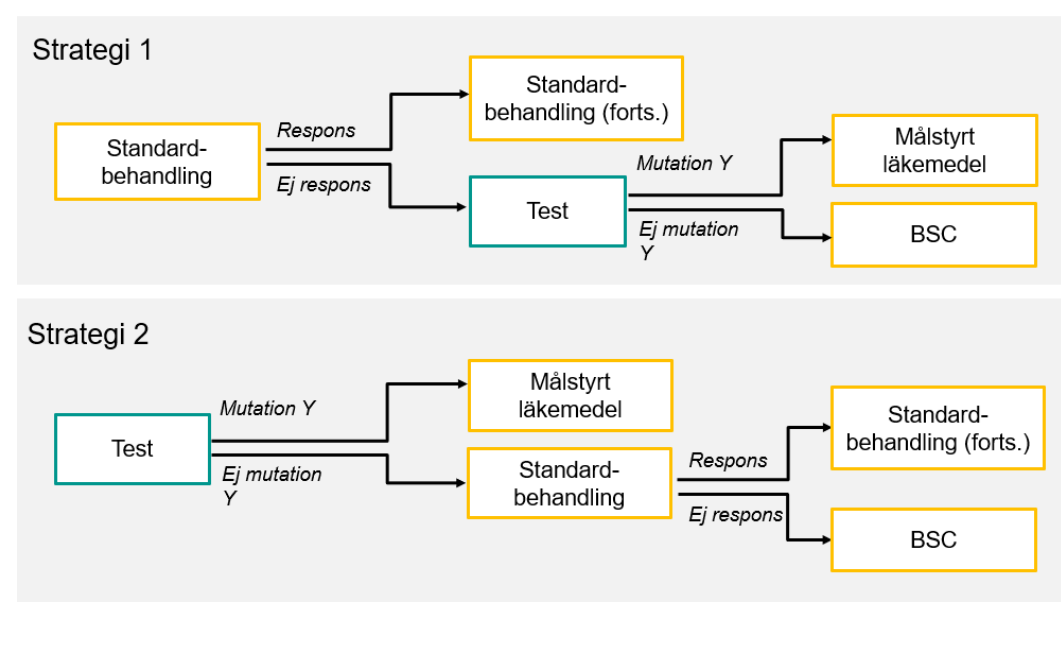
Situation V

En ny test- och behandlingsstrategi jämförs med en annan test- och behandlingsstrategi: att testa alla patienter direkt efter diagnos eller att först sätta in patienterna på standardbehandling och sedan testa endast de som inte får effekt av standardbehandlingen.

Ett nytt behandlingsprediktivt test utvecklas som kan identifiera mutation Y vid en viss diagnos. Syftet med testet är att identifiera vilka patienter som har mutation Y och därmed får effekt av det målstyrda läkemedlet.

De olika test- och behandlingsstrategierna för situationen illustreras i figuren. I *strategi 1* får alla patienter standardbehandlingen först. De som svarar på och tolererar behandlingen fortsätter sedan med denna. De som inte svarar på behandlingen genomgår ett gentest för att se om de har rätt mutation för att svara på det målstyrda läkemedlet. I *strategi 2* genomgår alla patienter gentestet direkt efter diagnos. De som har mutation Y får det målstyrda läkemedlet medan övriga patienter går vidare till standardbehandlingen.

Frågan vi vill svara på här är: Är det mer kostnadseffektivt att testa alla patienter direkt efter diagnos (strategi 2) jämfört med att vänta och se vilka patienter som svarar på standardbehandlingen och testa dessa (strategi 1)?

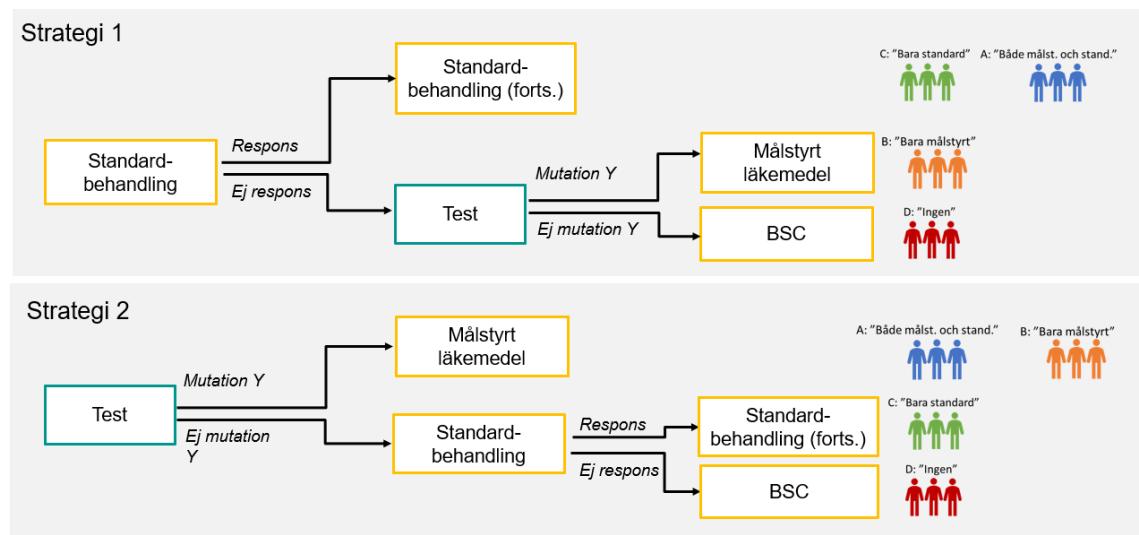


Vilka är de avgörande faktorerna för om det är strategi 1 eller 2 som är mest kostnadseffektiv? Nedan diskuterar vi detta. Situationen är medvetet förenklad för att lyfta fram vissa aspekter. I underlagsrapporten av Henriksson och Gruneau presenteras en mer utförlig analys (41).

Förenklat kan det sägas finnas fyra kategorier av patienter utifrån hur de svarar på respektive behandling:

- *”Både målstyrt och standard”*. Denna grupp har mutation Y, så det målstyrda läkemedlet fungerar men standardbehandlingen fungerar också. Vi antar att standardbehandlingen är det kostnadseffektiva alternativet – detta är ett mycket viktigt antagande för den följande diskussionen.
- *”Bara målstyrt”*. Denna grupp har mutation Y och svarar på det målstyrda läkemedlet men får inte effekt på standardbehandlingen. Vi antar att det målstyrda läkemedlet är det kostnadseffektiva alternativet.
- *”Bara standard”*. Denna grupp har inte mutation Y men svarar på standardbehandlingen, som är kostnadseffektiv.
- *”Ingen”*. Denna grupp svarar varken på det målstyrda läkemedlet eller standardbehandlingen.

I Figur 5 visas vilken behandling som de olika grupperna av patienter hamnar på med de olika teststrategierna.



Figur 5. Fördelning av olika typer av patienter när testet har 100 procent sensitivitet och specificitet

I denna stiliserade situation är det bara patientgruppen *”Både målstyrt och standard”* som får olika behandling beroende på om det är strategi 1 eller 2 som väljs. Testning av alla patienter direkt efter diagnos, strategi 2, leder därför till att denna patientkategori får dyrare behandling än nödvändigt. Detta är en nackdel med strategi 2. Det går inte att dra någon slutsats om att den ena eller andra strategin är kostnadseffektiv utan att göra kvantitativa antaganden om ett antal faktorer såsom andel patienter i de olika grupperna, kostnad per QALY för de olika behandlingarna och så vidare. Men det går att säga hur olika faktorer påverkar sannolikheten att strategi 2 är den kostnadseffektiva strategin. Om gruppen *”Både målstyrt och standard”* utgör en väsentlig andel av den totala patientpopulationen minskar sannolikheten att det är mer kostnadseffektivt att testa alla direkt (strategi 2).

För patientgruppen *”Bara målstyrt”* innebär strategi 2 att dessa snabbare får verksam behandling. Detta är fördelen med strategi 2. Om en snabb insättning av

behandling är en viktig faktor, till exempel på grund av att sjukdomen hinner progrediera under tiden som standardbehandlingen utvärderas, ökar sannolikheten att strategi 2 är kostnadseffektiv.

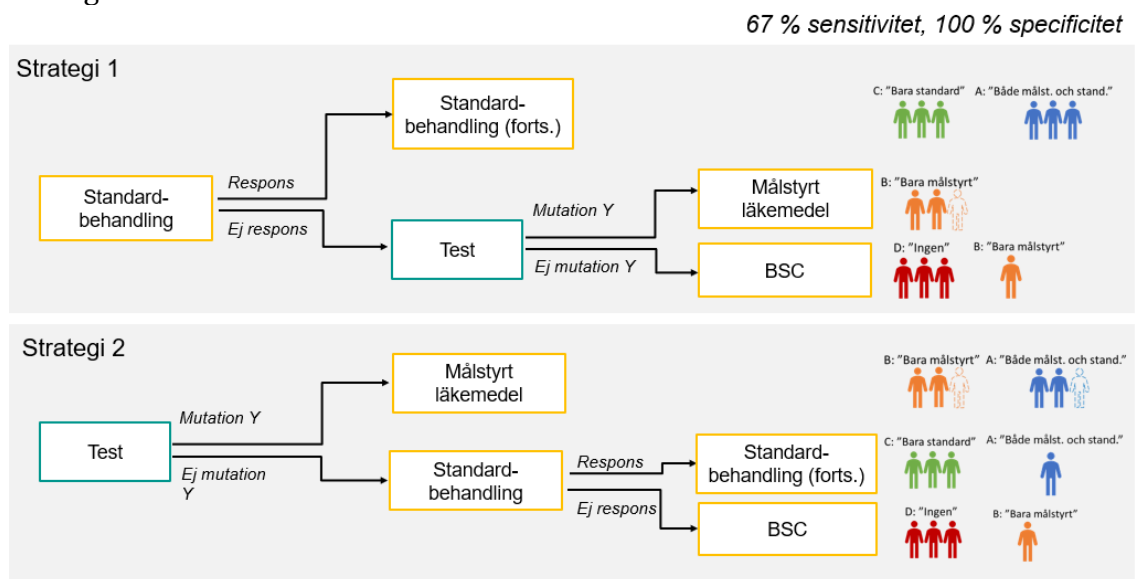
Ett antal slutsatser kan dras genom simuleringsmodellen i underlagsrapporten (41). Strategi 2, att testa alla direkt efter diagnos, har större sannolikhet att vara kostnadseffektiv ju

- mindre prisskillnaden är mellan standardbehandlingen och det målstyrda läkemedlet
- längre tid det tar att konstatera att standardbehandlingen inte fungerar
- snabbare och mer irreversibelt sjukdomen progredierar
- billigare testet är
- mindre andel patienter som får bra effekt både av målstyrt läkemedel och standardbehandlingen
- större andel patienter som har mutation Y och bara får effekt av det målstyrda läkemedlet.

Låg sensitivitet hos testet – kan tala för strategi 2

Hittills har vi antagit att testet perfekt kan identifiera vilka som har och vilka som inte har mutation Y, det vill säga det har 100 procents sensitivitet och specificitet. Hur påverkas vilken strategi som är kostnadseffektiv om testet inte har 100 procents sensitivitet och specificitet?

Figur 6 illustrerar hur utfallet blir med ett test som har låg sensitivitet, det vill säga om testet inte hittar alla patienter som har mutation Y. Kanske något överraskande ökar ett test med låg sensitivitet sannolikheten för att strategin där vi testar alla direkt (strategi 2) är mest kostnadseffektiv. För att förtydliga, om vi har en situation att strategi 2 inte är kostnadseffektiv om vi har perfekt test (100 procents sensitivitet och specificitet) så kan ett test med sämre sensitivitet innebära att strategi 2 är kostnadseffektiv.



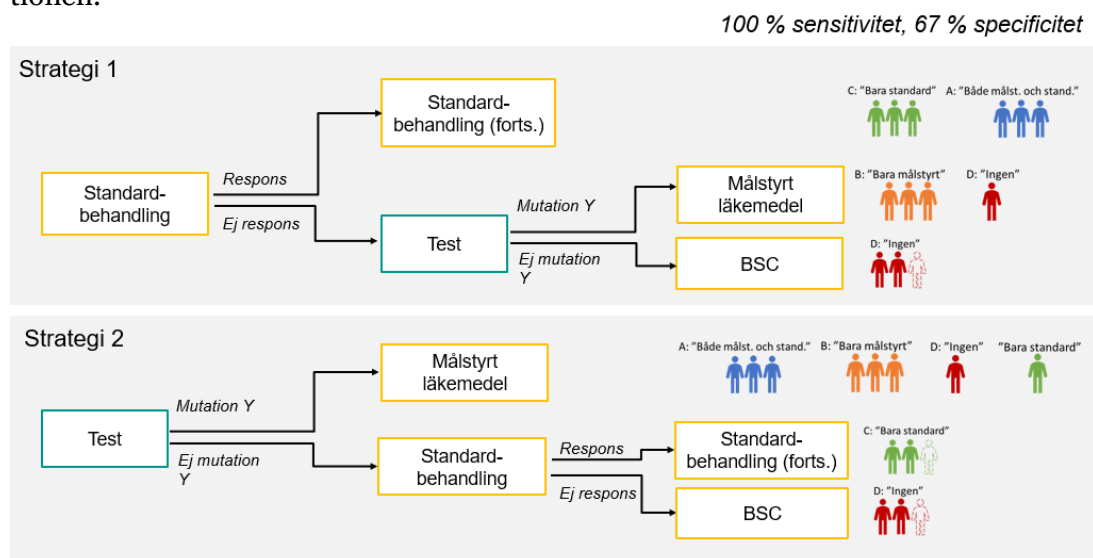
Figur 6. Fördelning av de olika patienttyperna när testet har låg sensitivitet

Varför? Som vi tidigare nämnde är nackdelen med strategi 2 att patientgruppen ”Både målstyrt och standard” kommer att få det målstyrda läkemedlet, vilket inte är kostnadseffektivt för denna patientgrupp. Med ett test med lägre sensitivitet får en viss andel av dessa patienter i stället standardbehandlingen.

Detta ska inte tolkas som att ett test med låg sensitivitet är bra. Låg sensitivitet leder till felbeslut – vissa av de patienter som bara fungerar på det målstyrda läkemedlet får inte detta. Denna negativa effekt av låg sensitivitet uppstår dock oavsett om vi väljer strategi 1 eller 2.

Låg specificitet hos testet – det talar emot strategi 2

I Figur 7 illustreras hur det blir med ett test som har låg specificitet, det vill säga att patienter som inte har mutation Y felaktigt testar positivt för mutationen. Sensitiviteten är här hundra procent, vilket betyder att testet fångar upp alla som har mutationen.



Figur 7. Fördelning av de olika patienttyperna när testet har låg specificitet

Slutsatsen här är att ju lägre specificitet hos testet, desto mindre sannolikt är det att strategi 2 är den mer kostnadseffektiva strategin. Anledningen till detta är att fler personer kommer att testa positivt för mutationen, och med strategi 2 blir det då fler som kommer att bli behandlade med det målstyrda läkemedlet utan att svara på det.

Att testernas precision är mycket viktig bekräftas i en artikel (42). Författarna menar att sensitivitet, och i synnerhet specificitet, kan vara viktigare än kostnaden för testet.

4.3.4 Tester för att ställa diagnos och bedöma risk – exemplet genexpressionsanalyser för att skatta risk för bröstcancer

I detta kapitel har vi hittills fokuserat på en viss typ av tester: behandlingsprediktiva test som görs efter att diagnos har ställts. Precisionsmedicin innebär också att användning av molekylärt baserade diagnostiska och prognostiska tester ökar. Detta är tester som innebär att mer precis och tidigare diagnos kan ställas eller att

en individs risk bättre kan uppskattas. Den informationen kan naturligtvis också påverka den efterföljande behandlingen, men testet är inte lika nära knuten till läkemedlet som ett behandlingsprediktivt test är.

Ett exempel på ett prognostiskt test är så kallade genexpressionsanalyser som syftar till att skatta risken för återfall för bröstcancer. TLV utvärderar för tillfället några sådana test. Tanken är att testerna ska kunna förbättra besluten kring cytostatikabehandling för att kunna undvika såväl över- som underbehandling. En del patienter som enligt konventionell klinisk-patologisk bedömning bedöms ha en hög risk för återfall kan i genexpressionsanalyserna visa sig i själva verket ha en låg genomisk risk för återfall. Läkaren kan då överväga att avstå cytostatikabehandling – utan att överlevnaden försämras nämnvärt. Andra patienter som med traditionella metoder bedöms ha en låg risk kan tvärtom visa sig ha en hög genomisk risk för återfall. Detta kan antyda att de skulle ha nytta av cytostatika även om det inte är indicerat enligt konventionell klinisk-patologisk bedömning.

Det finns flera utmaningar när dessa tester ska utvärderas hälsoekonomiskt. En sådan är brist på evidens. Vad är hälsovinsten i form av överlevnad för de som annars skulle underbehandlats med cytostatika? Vad är hälsovinsten i form av högre livskvalitet för de som annars skulle överbehandlats?

Användbar evidens skulle kunna utgöras av exempelvis randomiserade kliniska prövningar, där en grupp patienter blir testade med ett genexpressionstest medan den andra gruppen får en riskbedömning på traditionellt sätt. För vissa av de tester som utvärderas finns också sådana prövningar gjorda med traditionella effektmått, till exempel progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Fördelen med att använda kliniska utfallsmått som PFS och OS blir tydligt av att det finns diskrepanser i resultat mellan de olika testerna när de utvärderas med intermediära mått. I en studie jämfördes fem genexpressionsanalyser på samma population, och endast 39 procent av patienterna fick samma riskbedömning (låg/intermediär/hög risk) i samtliga test (43). Det var inte heller ovanligt att ett test visade hög risk och ett annat test visade låg risk för samma patient. Sådana skillnader kan vara svåra att förhålla sig till utifrån vanliga mått som sensitivitet och specificitet, eftersom det inte finns någon tydlig ”golden standard” när det gäller denna typ av prognostiska test.

Detta understryker alltså ytterligare värdet av kliniska studier som omfattar såväl diagnoskedet som hälsovinsten av den behandling som sattes in baserat på den föregående diagnostiken.

4.4 När dyra patentskyddade läkemedel används i kombination: Hur får vi en rimlig kostnad?

4.4.1 Värdering av produkter som används i olika kombinationer kan skapa utmaningar

Användning i kombinationer kan innebära att två eller fler produkter används efter varandra i en sekvens. Det kan också innebära att två olika läkemedel används

samtidigt i kombination, något som vissa bedömer kommer att bli allt vanligare – särskilt inom cancerområdet (44).

Om två dyra originalläkemedel kombineras och ett av dem ursprungligen har prissatts utifrån att det används i monoterapi, kommer ofta kostnaden för kombinationen att bli alldeles för hög för att betraktas som rimlig.⁷ Huvudutmaningen är därför att åstadkomma en kostnad för kombinationen som inte är summan av priset för de ingående läkemedlen när de används monoterapi. I en rapport av Towse med flera beskriver de det som fyra delproblem (45):

1. *Incitamentproblemet.* Om prissänkningen av ett läkemedel när det används i kombination ”spiller över” på priset när det används i monoterapi, kommer företaget ofta inte att ha incitament att sänka priset eftersom den totala försäljningsintäkten kan sjunka.
2. *Värdefördelningsproblemet.* Hur ska värdet som de enskilda läkemedlen bidrar med till den totala effekten av kombinationsbehandlingen fastställas?
3. *Konkurrenslagsproblemet.* Hur kan företagen förhandla om hur det totala kostnadsutrymmet för kombinationen ska fördelas mellan de enskilda läkemedlen på ett sätt som inte strider mot konkurrensreglerna?
4. *Implementeringsproblemet.* Hur implementeras den indikations- eller multianvändningsprissättning som förmodligen måste tillämpas för att priset på ett visst läkemedel ska kunna variera beroende på om det används i monoterapi eller i kombination?

Det är värdefördelningsproblemet som närmast berör frågorna i detta kapitel, och det som vi diskuterar här. En viktig utgångspunkt för diskussionen är det som nämndes i början av kapitlet, att när produkter används i kombination finns inget objektiva sätt att avgöra hur mycket av det totala värdet som de olika produkterna bidrar med. Det är en komplikation för värdebaserad prissättning eftersom denna metod för prisreglering, förenklat uttryckt, bygger på att priset ska motsvara värdet.

4.4.2 TLV anser att myndigheten inte har huvudansvaret för att fördela det totala kostnadsutrymmet på de olika produkterna

TLV har utvärderat ett antal kombinationer under de senaste åren. TLV, i likhet med motsvarande myndigheter i andra länder, tar då priset på det läkemedel som redan finns på marknaden och används i monoterapi för givet. Om till exempel läkemedel A i monoterapi är standardbehandlingen, och det är kombinationen av det nya läkemedlet B och A som ska utvärderas, finns det redan ett pris på läkemedel A som kan användas.

Om priset på läkemedel A tas som givet kan dock det problem som benämns ”*not cost-effective at zero price*” uppstå. Det uppstår som konsekvens av att för varje ytterligare månads överlevnad som kombinationen ger, kommer patienten att använda läkemedlet A lika länge till. Om A då är prissatt så att det är precis på gränsen att vara kostnadseffektivt måste läkemedel B ha ett negativt pris för att

⁷ Problemet kan uppstå även om inget av läkemedlen används i monoterapi, utan båda bara används i kombination, men problemet är tydligast när något av läkemedlen används i monoterapi.

kombinationen ska vara kostnadseffektiv (46). Towse och medförfattare menar därför att priset på A måste sänkas när det används i kombination med B (45). Hur mycket det ska sänkas bör, enligt författarna, beräknas genom någon metod för att fördela det totala kostnadsutrymmet som kan accepteras av betalaren för kombinationen.

I rapporten av Towse med flera föreslås metoder som utgår från att läkemedlens effekt i monoterapi används: effekten i monoterapi antingen för båda eller bara för en av produkterna. Förenklat kan tanken beskrivas som: Om läkemedel A ger 10 månaders överlevnad i monoterapi och läkemedel B ger 5 månader i monoterapi, då får läkemedel A $\frac{2}{3}$ och läkemedel B $\frac{1}{3}$ av det totala kostnadsutrymmet när de används i kombination.

TLV kan se vissa argument för att en offentlig aktör som TLV ska föreslå en fördelning av det totala kostnadsutrymmet, om det kan underlätta tillgängliggörande. Det skulle exempelvis kunna vara motiverat i situationer när företagen har begränsade möjligheter att förhandla på grund av konkurrensregler. TLV bedömer dock att det kommer att vara svårt att med rimlig precision fördela värdet baserat på effekt i monoterapi, bland annat eftersom det sällan kommer att finnas alla data som behövs.

Ett enklare alternativ till den metod som beskrivs ovan är därför att dela kostnadsutrymmet lika mellan de två läkemedlen. Svagheten med detta är att det inte återspeglar vad de två företagen har att vinna på att kombinationen används. Om alternativet till att använda kombinationen A + B är att använda antingen A eller B i monoterapi men A ger en bättre effekt, då har företaget bakom B mer att vinna på att hitta en lösning där kombinationen blir rimligt prissatt och därmed blir tillgänglig. Syftet med att utgå från effekten i monoterapi, som vi förstår det, är därför inte primärt rättvisa, utan snarast att återspegla hur angelägna de olika företagen är att hitta en lösning och vad resultatet skulle bli i en regelrätt förhandling. TLV menar dock att det förmodligen går att hitta metoder som tillåter företagen att förhandla om hur det totala kostnadsutrymmet ska fördelas (se 4.4.3 för vidare diskussion), och då riskerar en fördelning som TLV föreslår att vara både onödig och irrelevant.

För att sammanfatta vår inställning till det vi kallar värdedistributionsproblemet ovan menar vi att det inte bör vara en prioriterad uppgift på myndigheten att med avancerade metoder fördela det totala kostnadsutrymmet på de enskilda produkterna.

4.4.3 Det är angeläget att hitta metoder för rimlig prissättning av kombinationer så att patienter får tillgång till dem

Vad gäller det större problemkomplexet, att hitta lösningar på de fyra problem som listades ovan, anser TLV att det är en angelägen uppgift.

Vår bedömning är att utmaningarna bäst hanteras 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. TLV tar i detta arbete inte ställning till om behovet av olika pris för olika användning bäst löses genom ”äkta” indikationsbaserad prissättning, eller genom att läkemedlet har samma pris för all användning men där priset återspeglar att det används både i mono- och kombinationsterapi. Oavsett vilket bedömer TLV att lösningen under de närmaste åren kommer att baseras på avtal mellan företag och regioner. Vi föreslår därför ett utvecklat samarbete mellan TLV och regionerna för att utveckla metoder för att hantera att ett läkemedel används i olika situationer och att priset för en produkt ibland kan behöva variera beroende på hur det används.

TLV har tidigare utrett förutsättningarna för förhandling och prissättning av läkemedel i kombinationer; en stor utmaning är att data saknas

Läkemedelsutredningen resonerade kring de utmaningar för prissättning som kombinationsbehandlingar skapar. (47) En av de möjligheter som nämndes var att TLV skulle upprätta en digital plattform med kostnadsramar inom vilka konkurrerande företag ges möjlighet att erbjuda priser. Detta liknar förfaranden som används ibland i offentliga upphandlingar när inget enskilt företag kan leverera den aktuella varan eller tjänsten. Mot bakgrund av detta genomförde TLV en pilot med en nationell plattform för prisförhandling för att identifiera möjliga metoder för prissättning av kombinationsbehandlingar (48).

I arbetet identifierades ett antal utmaningar, främst vad gäller de rättsliga förutsättningarna samt möjligheterna till uppföljning. En differentierad prissättning, där priset för en produkt varierar mellan användningsområden, förutsätter uppföljningsdata på individnivå. För att det ska vara meningsfullt för parterna att ingå en överenskommelse som bygger på att ett visst pris endast gäller om en produkt används tillsammans med en annan, måste det därför finnas en överenskommen metod att identifiera just denna användning. Idag saknas möjlighet att på ett strukturerat och automatiserat sätt följa användningen av läkemedel som förskrivs på rekvisition, vilket begränsar i vilka situationer en sådan modell blir applicerbar.

Även läkemedelsindustrin bedömer det som prioriterat att hitta en lösning för dessa situationer

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) föreslår i en hemställan till Socialdepartementet ett partsgemensamt projekt mellan läkemedelsindustrin, regionerna och staten (TLV) för att förbättra tillgången till cancerbehandlingar för patienter. (49) Målsättningen med ett sådant arbete skulle vara att, genom att möjliggöra tecknande och uppföljning av avtal, kunna redovisa hur många cancerpatienter som fått tillgång till kombinationsbehandling.

5 Extra värden av behandlingen – vad inkluderas i bedömningen?



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Det finns en pågående diskussion kring huruvida traditionell hälsoekonomisk metod fångar alla viktiga värden förknippade med medicinska behandlingar.
- Vi beskriver och diskuterar här ett antal av dessa aspekter som bedöms ha särskild relevans för precisionsmedicin och ATMP. Vi drar inte några definitiva slutsatser om det finns skäl att inkludera dessa i beslutsfattandet, men noterar att det idag inte finns metoder för att fånga dem på ett adekvat sätt.
- TLV anser att det viktigaste att fånga i en hälsoekonomisk utvärdering är de två aspekter som QALY mäter: behandlingarnas effekt på hälsorelaterad livskvalitet och livslängd, relativt behandlingsalternativen.
- Om ytterligare aspekt(er) bedöms som viktiga och etiskt rimliga att ta hänsyn till så bör dessa inkluderas oavsett om det är en precisionsmedicinsk teknologi, ATMP eller annan typ av behandling.
- Det största hindret för att ge en rättvisande bild av värdet av nya precisionsmedicinska tekniker och ATMP kommer att vara osäker evidens för relativ klinisk nytta – särskilt på lång sikt.
- Om en behandling förbättrar förmågan till förvärvsarbete är det okontroversiellt att den högre livskvaliteten bör inkluderas som en positiv effekt i den hälsoekonomiska utvärderingen. TLV beaktade tidigare också värdet av den extra produktionen som det förvärvsarbetet leder till, men har ändrat praxis sedan ett antal år tillbaka. Anledningen är att vi bedömer att det inte är förenligt med människovärdesprincipen att prioritera sjukvård utifrån hur mycket olika patientgrupper bidrar till produktionen i samhället.

5.1 När värdet av medicinska behandlingar ska fångas i den hälsoekonomiska utvärderingen

Det finns en diskussion i Sverige såväl som internationellt huruvida traditionella hälsoekonomiska metoder fångar alla värden förknippade med medicinska behandlingar. Diskussionen sker både i vetenskapliga sammanhang och i den mer allmänna sjukvårdsdebatten (50). Precisionsmedicin och ATMP nämns ibland som medicinska teknologier för vilka dagens utvärderingar inte fångar alla värden.

De som menar att metoderna och grunderna för beslutsfattandet behöver utvecklas gör det enligt några olika utgångspunkter. Ibland framförs att de metoder som används för att mäta hälsorelaterad livskvalitet missar viktiga aspekter av behandlingar. De lösningar som föreslås är dels att tillämpa andra mätinstrument för att bättre fånga patientens livskvalitet i QALY-mätningen, dels att använda ett annat mått än QALY. En annan argumentationslinje är att det finns aspekter vid sidan om det rent hälsoekonomiska – kostnader och hälsovinster – som bör beaktas i beslutsfattandet, men som idag inte vägs in. TLV tar idag hänsyn även till sjukdomens svårighetsgrad samt i några fall tillståndets sällsynthet, men i debatten föreslås att vissa andra aspekter också beaktas. En tredje argumentationslinje är att genomsnittligt vunna QALY inte alltid är det viktiga för patienten. I vissa situationer kan en liten chans till stor hälsovinster vara mer värt än stor chans till liten hälsovinster, trots att den genomsnittliga hälsovinsten är den samma.

Med utgångspunkt i detta har det i debatten föreslagits att metoder bör utvecklas för att bättre se till så att alla viktiga värden av medicinska behandlingar kvantifieras och beaktas. TLV menar att innan metoderna ändras måste några frågor besvaras. För det första, bör värdeaspekten beaktas vid prioritering av offentliga sjukvårdsresurser? Behovs-solidaritetsprincipen säger att svåra tillstånd ska prioriteras framför lindriga. Innebär det också att vissa typer av värden, starkare kopplade till patientens hälsorelaterade livskvalitet och livslängd, ska prioriteras framför andra? För det andra, om en viss värdeaspekt bör beaktas, vet vi att den inte fångas med nuvarande hälsoekonomiska metoder och övriga beslutskriterier? För det tredje, om den inte fångas redan idag, finns det stabila metoder för att kvantifiera eller på annat sätt beskriva omfattningen av den?

Ambitionen i detta kapitel är inte att ge definitiva svar på dessa frågor – det kräver ett större arbete än vad som har funnits möjlighet till inom ramen för detta uppdrag. Syftet är i stället att beskriva vilka patientvärden som är extra tydliga för precisionsmedicin och ATMP, samt beskriva och diskutera några av de patientvärden som lyfts fram av hälsoekonomiska forskare som viktiga men som de menar inte fångas med nuvarande metoder.

Avslutningsvis diskuterar vi också det samhällsekonomiska perspektivet: vad det innebär att tillämpa ett fullständigt sådant och varför TLV för ett antal år sedan ändrade praxis och nu tillämpar ett mer begränsat samhällsekonomiskt perspektiv.

5.2 Precisionsmedicin och ATMP – vilka värden tillkommer för patienten?

5.2.1 Precisionsmedicin och ATMP ger möjlighet till ökad patientnytta
Några av kännetecknen för precisionsmedicin och ATMP kan sägas bidra till extra värden för patienten:

Diagnostik och prognostisering av risk

- Tidigare och mer precis prognostisering av risker. Exempelvis genom identifiering av mutation som kan leda till framtida sjukdom.
- Tidigare och mer precis diagnos. Exempelvis stratifiering av en patientpopulation i mindre grupper med olika möjlighet att svara på olika behandlingar.
- För vissa sällsynta sjukdomar, möjlighet att ställa diagnos. Till exempel att patienter efter flera år av svår sjukdom, ovisshet och många vårdkontakter sätter ett stort värde på att kunna få en diagnos även om ingen behandling finns.

Behandling

- Möjlighet att sätta in preventiva åtgärder. Till exempel farmakologisk eller kirurgisk prevention av sjukdom som patienten har en påvisad genetisk risk att få.
- Snabbare verksamt eller bättre behandling. Till exempel i form av ett målstyrt läkemedel mot en hos patienten identifierad mål molekyl. Målstyrd behandling har ofta större effekt än läkemedel med mer ospecifik verkningsmekanism.
- Möjlighet att undvika överksam behandling. Till exempel efter påvisande av mutation som orsakar resistens mot en viss målstyrd behandling.
- Möjlighet att undvika biverkningar. Till exempel genom att välja annan behandling eller sänka dosen för individer med påvisad ökad risk.

Möjlighet till mycket stor hälsovinst

- Potentiell bot. Och därmed minskad oro och behov av livslång behandling.

Samtliga dessa kännetecken är nära relaterade till patientens hälsa, vilken QALY just syftar till att fånga. Därmed inte sagt att den alltid fångas fullt ut. Mätmetoderna kan ibland vara för trubbiga, i synnerhet för vissa kännetecken. TLV menar exempelvis att det kan vara svårt att kvantitativt fånga patientens minskade oro och frustration genom att äntligen få en tydlig diagnos för sin svåra sjukdom eller att bli botad från livslång sjukdom. Två av de fyra värdeaspekter som diskuteras i kommande avsnitt i detta kapitel berör detta: *värdet av att veta* och *värdet av bot*. De två övriga värdeaspekter som diskuteras, *värdet av att ta risker i hopp om god behandlingseffekt* och *värdet av framtida behandlingar*, handlar om att förväntat antal vunna QALY inte alltid ger hela bilden.

Viss precisionsmedicin och vissa ATMP används vid sällsynta sjukdomstillstånd. TLV uppfattar det som att diskussionen om att traditionella hälsoekonomiska metoder inte fångar alla värden är än mer uttalad för sällsynta tillstånd. Anledningarna är att det i dessa fall många gånger saknas validerade utfallsmått, att

det är en ökad heterogenitet i sjukdomen, brist på kunskap om naturförloppet, kort uppföljning i studierna och att det är svårare att göra studier om patientpreferenser när antalet patienter är få (51).

Den värdeaspekt som förmodligen har diskuterats mest under senare år – men som inte är specifikt förknippad med precisionsmedicin eller ATMP – är effekten på anhörigas livskvalitet av en närståendes sjukdom, det vill säga om man i en utvärdering av en behandling ska beakta att anhörigas livskvalitet förbättras om deras vårdbörd minskar. Olika länder skiljer sig åt här. I vissa länder beaktar myndigheterna som utvärderar medicinsk teknologi denna aspekt medan andra länder inte gör det. Exempelvis tar TLV i nuläget inte hänsyn till denna aspekt medan NICE i England gör det (52). Utöver frågan *om* aspekten bör beaktas, så finns det många oklarheter kring *hur* det i så fall bör göras och om det finns data som trovärdigt kan kvantifiera effekten. Frågan är inte tillräckligt nära kopplad till precisionsmedicin och ATMP och är alltför komplicerad för att vi ska ha möjlighet att ge en rättvisande bild av diskussionen om detta här. TLV ser dock ett behov av att utreda frågan vidare i annat sammanhang.

5.3 TLV har valt ut fyra värdeaspekter för ett fördjupat resonemang

TLV har gått igenom litteraturen om värdeaspekter med fokus på att identifiera aspekter med särskild relevans för precisionsmedicin och ATMP. Ett antal centrala vetenskapliga artiklar och rapporter har valts ut som ligger till grund för genomgången. TLV har bedömt fyra aspekter som tillräckligt intressanta och relevanta för ytterligare analys, se Tabell 1. För dessa aspekter har vi gjort en beskrivning av hur de förhåller sig till nuvarande hälsoekonomiska metoder och beslutskriterier. Bedömer vi att aspekten fångas i dagens metoder för att mäta hälsorelaterad livskvalitet och därmed QALY? Fångas den på annat sätt i beslutsfattandet? Vad säger litteraturen om möjligheterna att fånga aspekten? I följande avsnitt definieras och förklaras värdeaspekterna mer utförligt. 131

Tabell 1. Värdeaspekter som TLV utvärderar inom ramen för detta regeringsuppdrag

Värdeaspekt	Definition	Kommentar
Värdet av att veta <i>Value of knowing</i> Aktuellt för precisionsmedicin	Värdet för individen av att få vetskap om sin risk, närvaro av sjukdom eller prognos av ett befintligt tillstånd - alldeles oavsett om det finns en effektiv åtgärd sen	Aspekten är aktuell vid utvärdering av vissa typer av tester. TLV bedömer att det kan vara svårt att fånga denna aspekt med traditionella livskvalitetsinstrument som t.ex. EQ-5D och detta trots att instrumentet innehåller en dimension som syftar till att fånga oro och ångest. Det är alltså osäkert om detta kan fångas helt med QALY. Det finns exempel på betalningsviljestudier av detta värde. Övrigt: Olika individer kan ha olika åsikter om det är bra eller dåligt att få vetskap om en risk eller en sjukdom, om det ändå inte finns någon medicinsk åtgärd.
Värdet av att ta risker i förhoppning om god behandlingseffekt <i>Value of having the choice among treatments with a different balance and timing of risks and benefits</i> Aktuellt för precisionsmedicin och ATMP ¹	Värdet för patienter av att ta risker vid val av behandling i förhoppning om god behandlingseffekt Aspekten handlar om att det är inte alltid är genomsnittligt vunna QALY som är relevant utan att en patient kan vara riskvillig: föredrar en behandling som ger 5 QALY med 10 % sannolikhet framför en behandling som ger 0,5 QALY med 100 % sannolikhet, trots att genomsnittligt antal vunna QALY är detsamma.	Aspekten kan vara aktuell i speciella situationer, t.ex. vid svåra sjukdomar med mycket dålig prognos med nuvarande behandling, men där det finns ett alternativ med hög potential men som samtidigt är riskfyllt. Denna aspekt fångas inte i en traditionell hälsoekonomisk beräkning, eftersom en sådan utgår ifrån genomsnittligt vunna QALY. Det finns exempel på betalningsviljestudier av detta värde. Övrigt: Det är troligt att vissa individer tvärtom grundantagandet för detta värde, kan vara motvilliga att ta risker.
Värdet av framtida behandlingar <i>Real option value</i> Aktuellt för precisionsmedicin och ATMP	Värdet av att en befintlig behandling förlänger livet så att patienten kan behandlas med läkemedel som eventuellt utvecklas i framtiden.	Värdet fångas inte i traditionell hälsoekonomisk metod – man brukar inte räkna på värdet av eventuella framtida behandlingar. Det är en utmaning att kvantifiera nyttan av nya behandlingar innan de finns tillgängliga. Det finns inga studier som försökt fånga detta värde vad TLV känner till.
Värdet av bot <i>Value of a cure</i> Aktuellt för ATMP	Det extra värde som tillkommer av att vara botad, även om man med nuvarande livslånga, kontinuerliga behandling är symptomfri och förväntas ha normal livslängd.	Det psykologiska värdet av att vara botad är svårt att fånga med traditionell QALY-metod. Värdet har inte beskrivits i detalj i litteraturen och begreppet "bot" är inte heller väldefinierat. Vissa menar att värdet av bot kan fångas av andra värdeaspekter, medan andra menar att det finns ett psykologiskt värde som inte fångas av andra värden.

5.3.1 Värdet av att veta (the value of knowing)

Definition och beskrivning

Värdet av att veta diskuteras i samband med tester som ger en diagnos eller visar på förhöjd risk. Resonemanget baserar sig på att dessa tester kan medföra ett psykologiskt värde för den enskilda patienten, utöver det medicinska värdet av att testerna möjliggör insättning av en åtgärd. (53) (54) Värdet ligger i den minskade oro och ångest som individen får av att veta sjukdomsstatus eller risk att drabbas av en sjukdom i framtiden. Ett exempel kan vara om nära anhöriga har drabbats av cancer och en person därför misstänker att hen själv har en förhöjd risk. Att då få veta att det inte föreligger en förhöjd risk kan minska oron. Det psykologiska värdet av information från ett test har dock lyfts fram som något som kan upplevas som både positivt och negativt (55) (56).

Det finns studier som empiriskt studerar värdet och som konstaterar att det i vissa situationer för en viss andel av patienterna finns ett positivt värde av att veta, oberoende av de medicinska möjligheterna att kunna behandla den upptäckta sjukdomen eller den risk som föreligger. I en studie av Neumann med flera fick 1 463 studiedeltagare föreställa sig hypotetiska scenarier med risker att drabbas av olika sjukdomar: Alzheimers sjukdom, reumatoid artrit samt prostata- och bröstcancer. (55) Studiedeltagarna fick sedan besvara ett frågeformulär om hur mycket de var villiga att betala för ett (prognostiskt) test som visar risken att drabbas, detta oberoende av de medicinska möjligheterna att behandla sjukdomen. Studien visade att studiedeltagarna hade en genomsnittlig betalningsvilja på mellan 109 och 263 dollar (motsvarande cirka 1 000 – 2 500 kronor) för att ta ett diagnostiskt test för dessa sjukdomar. I en annan studie av Lin med flera har totalt 40 betalningsviljestudier för prognostiska tester sammanställts i en litteraturöversikt. (57) Författarna konkluderade att den genomsnittliga betalningsviljan var på strax under 100 dollar (cirka 1 000 kronor), men att det fanns en stor variation mellan enskilda studier.

Värdet av ett diagnostiskt eller prognostiskt test för den enskilda individen kan påverkas av vilken sjukdom det gäller. Det kan också finnas variationer mellan enskilda individers förmåga att ta emot och hantera information från ett test. Lee med flera har genom en litteraturgenomgång sammanställt faktorer som ansetts ha betydelse för i vilken utsträckning individer värdesätter information från ett diagnostiskt test. (54) De viktigaste faktorerna som lyfts fram är den risk som individen har att bli sjuk, hur lång tid det förväntas ta innan sjukdomen inträffar, träffsäkerheten av testet samt individens motvilja mot att få ett negativt besked.

Information från ett test kan även medföra ett negativt värde för den enskilda patienten om resultatet består av ”dåliga” nyheter, som nämndes ovan. I en studie av Denberg med flera studerades orsaker till ofullständig följsamhet till screening för tjocktarmscancer. (56) I studien rapporteras det att sju procent av alla studiedeltagare inte ville genomgå en screening för tjocktarmscancer med anledning av rädslan för att få en diagnos.

Diskussion

Ett konkret exempel på värdeaspekten kan vara en patient med ett sällsynt svårdiagnostiserat tillstånd som resulterar i långvarig ovisshet och många återkommande vårdkontakter för patienten. Ett gentest kan underlätta fastställande av diagnos, vilket kan göra det lättare för patienten att leva med sjukdomen.

Det medicinska värdet av ett prognostiskt eller diagnostiskt test kan – om det leder till en åtgärd som ger en hälsovinst – fångas med TLV:s nuvarande hälsoekonomiska metoder. Det psykologiska värdet i form av minskad oro och frustration är svårare att fånga. Betalningsviljestudier har använts, men TLV anser att det finns stor osäkerhet om hur resultat av sådana studier ska tolkas. Det finns också sannolikt stor heterogenitet mellan patienter och sjukdomar när det gäller hur stort värdet är.

5.3.2 Värdet av att ta risker i förhoppning om god behandlingseffekt

Definition och beskrivning

Studier av patienters preferenser har visat att patienter vid allvarliga sjukdomstillstånd kan vara villiga att ta risker i val mellan behandlingar, i synnerhet när överlevnadsprognosen är dålig⁸ (58) (59). Lakdawalla med flera menar att det finns ett värde för en riskbenägen patient att ha möjlighet att välja ett behandlingsalternativ med en liten chans till stor hälsovinst framför ett alternativ som ger en lägre hälsovinst med en hög sannolikhet (50). Detta gäller även om den genomsnittliga hälsovinsten, mätt som QALY, är densamma för båda behandlingsalternativen. Det betyder att patienten kan föredra en behandling som ger 5 QALY med 10 procents sannolikhet framför en behandling som ger 0,5 QALY med 100 procents säkerhet, trots att det totala antalet vunna QALY för båda behandlingarna är 1 QALY.

Lakdawalla har även genomfört en undersökning på 150 patienter med cancer som stod på behandling med kemoterapi, strålning eller nyligen var diagnostiserade (60). Studiedeltagarna ombads att värdesätta två olika behandlingsalternativ för en avancerad cancerform, malignt melanom och bröstcancer. Studien visade att 71 procent av deltagarna valde det behandlingsalternativ som gav chans till en större förbättring av överlevnaden men samtidigt risk för sämre överlevnad. En minoritet av deltagarna valde det behandlingsalternativ som garanterade en måttligt hög effekt. Behandlingarna hade samma genomsnittliga överlevnad.

Garrison med flera har identifierat att denna värdeaspekt är särskilt relevant för ATMP (61). Detta beror på att individen kan vara mer villig att ta risker om det finns en sannolikhet att kunna bli botad. Ytterligare studier har dragit slutsatsen att denna värdeaspekt potentiellt kan vara relevant att inkludera i en utvärdering av ATMP som ett komplement till QALY (58) (62) (63).

⁸ I USA har ICER (Institute for Clinical and Economic Review) omarbetat denna värdeaspekt något genom att i stället fokusera på det värde som uppkommer av att patienten har ett val mellan två alternativ som har olika risker och nytto-balanser [2].

Diskussion

Utifrån de artiklar som identifierats är det rimligt att dra slutsatsen att det kan finnas situationer där patienten föredrar en behandling som är förknippad med en högre risk och samtidigt större hälsovinst framför en behandling med en lägre risk och mindre hälsovinst. Detta gäller när sjukdomen är mycket svår och ingen bra behandling finns.

Värdet av att ta risker i förhoppning om god behandlingseffekt fångas inte i TLV:s nuvarande hälsoekonomiska metoder eftersom metoderna utgår ifrån genomsnittlig effekt. Vår bedömning är dock att det ännu inte heller har utvecklats några stabila metoder för hur värdet ska kunna fångas och i vilka situationer det i så fall skulle vara relevant.

5.3.3 Värdet av framtida behandlingar (real option value)

Definition och beskrivning

En värdeaspekt som på senare år har lyfts fram inom onkologiområdet är värdet av att dagens behandling förlänger patientens liv, så att patienten kan dra nytta av eventuella framtida behandlingar som utvecklas. Dagens behandling kanske inte är revolutionerande, men om den kan förlänga livet några år till dess att en botande behandling utvecklats så är det ett värde i sig. De som förespråkar att detta värde inkluderas i den hälsoekonomiska utvärderingen menar alltså att värdet av eventuell framtida behandling ska räknas in som ett värde av dagens befintliga behandling (58) (59) (63) (64).

I en rapport från International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR) konstateras att i valet mellan två behandlingar som ger lika stor QALY-vinst – där den ena ger en livsförlängning och den andra förbättrad livskvalitet – kan en patient föredra den som förlänger livet. Detta kan vara fallet om patienten värdesätter möjligheten att nyttja framtida behandlingar (50). Det finns enstaka studier som kvantifierat värdet av framtida behandlingar. Ett exempel på detta är en studie av Sanchez med flera som skattar värdet av framtida behandlingar retrospektivt för patienter med sjukdomen akut myeloisk leukemi (65). Författarna använde överlevnadsdata för två behandlingar vid samma tillstånd: en första behandling som förlängde livet i ett antal år och en andra behandling som introducerades ett antal år senare och som förlängde livet ytterligare. Patienterna hade alltså inte kunnat ta del av överlevnadsvinsten av den andra behandlingen om de inte fått den första. I studien har värdet av den första behandlingen uppskattats genom att beräkna den totala överlevnaden, givet att patienten senare får tillgång till den nya behandlingen. Ett liknande exempel har illustrerats av Snider med flera, som värderat en befintlig behandling mot bröstcancer genom att beräkna sannolikheten och tiden till att överlevnaden kan förlängas av nya behandlingar i framtiden (66).

Diskussion

Det finns flera exempel på terapiområden där behandlingar har förlängt livet för patienter och där nya, mer effektiva, behandlingar har introducerats i senare skede och som patienten då har kunnat använda.

I TLV:s hälsoekonomiska utvärderingar tar vi inte med potentiellt värde av framtida behandlingar som ännu inte existerar. Detta görs (utifrån vad vi känner till) inte heller av motsvarande myndigheter i andra länder. Även om det finns konkreta exempel på denna värdeaspekt i praktiken är det en utmaning att ta hänsyn till värdet av framtida behandlingar utan kunskap om vilken nytta dessa behandlingar medför. De exempel som anges för att kvantifiera värdeaspekten utgår från att data om den framtida behandlingen antingen redan finns eller att det är möjligt att statistiskt uppskatta innovationsgraden inom ett visst terapiområde över tid, och lägga in en sådan faktor som en schablon.

5.3.4 Värdet av bot – att vara fri från sjukdomsrelaterade symtom och efterföljande behandling

Definition och beskrivning

Förhoppningen med vissa ATMP är att de kan bota patienten, det vill säga helt avlägsna sjukdomen så att inga symtom kvarstår – eller åtminstone ingen progression sker – och ingen fortsatt behandling behövs. Det finns en diskussion om huruvida läkemedel som leder till bot ska tillskrivas ett extra värde, utöver den hälsovinst som fångas upp med QALY. För att ta ett exempel: Om vi jämför två behandlingar mot en kronisk sjukdom, en kontinuerlig livslång och en botande, som båda leder till symtomfrihet och normal livslängd, skulle den botande behandlingen ha ett högre värde för patienten. Anledningen är att hen slipper den livslånga medicineringen och oron av att ha kvar den underliggande sjukdomen.

Flera forskare efterfrågar därför nya eller kompletterande tillvägagångssätt för att detta värde ska fångas (63) (67). Det är samtidigt tänkbart att denna värdeaspekt fångas av andra värdeaspekter som vi nämnt: ”värdet av att ta risker i förhoppning om god behandlingseffekt” och ”värdet av framtida behandlingar”. Garrison med flera och Pearson med flera ger exempel på värdeaspekter som kan förknippas med potentiellt botande behandlingar men understryker samtidigt att det saknas etablerade metoder idag som kan väga in dessa aspekter i ett beslutsfattande (62) (63). Institute of clinical and economic review understryker att det finns utmaningar med att inkludera värdet av bot, dels för att det finns en risk för dubbelräkning, dels för att det blir en obalans eftersom det endast är positiva värdeaspekter som föreslås ska inkluderas och inte negativa (68).

Det har gjorts studier av om individer är villiga att betala extra för botande behandlingar (63) (69), det vill säga ett värde utöver den direkta hälsovinsten i form av symtomfrihet och förväntad livslängd. Brittiska Office of Health Economics har studerat patientpreferenser för olika utfall av läkemedelsbehandlingar med *discrete choice experiments* bland 1 000 deltagare som motsvarar den allmänna befolkningen i Storbritannien. I studien var ”bot” ingen enskild faktor som påverkade deltagarnas preferenser mellan olika behandlingsalternativ (70).

En annan aspekt som framförs i debatten är att det saknas en allmänt vedertagen definition av bot (68). Inom onkologiområdet används termen bot för patienter som är i remission eller när en cancer inte längre kan detekteras efter en viss tid, till

exempel fem år. Det finns dock studier som visar att onkologer trots detta har olika syn på när en patient ska betraktas som botad, eftersom begreppet är mångsidigt och komplext (68) (71). Detta visar ytterligare på svårigheterna med att lägga till ett extra värde för bot.

Diskussion

Att med säkerhet veta att man blivit botad från en kronisk sjukdom som kräver livslång behandling har sannolikt ett stort värde för patienten. Men om ett extra värde för bot ska inkluderas i utvärderingen är det inte vinsten i livslängd eller befrielse från symtom det ska fånga, eftersom de aspekterna redan fångas av QALY. Det är i stället faktorer som minskad oro och att slippa besväret med livslång medicinering som utgör det extra värdet.

Några förhållanden gör det dock ändå tveksamt om ett extra värde ska inkluderas för ATMP, anser TLV. Det första är att det kommer att ta lång tid innan man kan konstatera att ett visst läkemedel verkligen leder till bot. Givet detta har vi svårt att se att en minskad oro efter till exempel genterapi är tillräckligt stor för att spela roll i utvärderingen. Patienten kommer ofta inte att veta om hen är botad, och genterapin kan då mycket väl skapa oro för att sjukdomen kommer tillbaka eller att behandlingen i sig leder till andra sjukdomar på sikt. Att bot inte heller är tydligt definierat komplicerar det naturligtvis ytterligare.

5.4 Bakgrunden till TLV:s nuvarande tillämpning av det samhällsekonomiska perspektivet

Syftet med detta avsnitt är att diskutera det samhällsekonomiska perspektivet i en hälsoekonomisk utvärdering: vad det innebär och varför TLV för ett antal år sedan ändrade praxis och nu tillämpar det samhällsekonomiska perspektivet på ett annat sätt än vad som tidigare gjordes. Ett sätt att sammanfatta myndighetens praxis idag är att uttrycka det som att TLV tillämpar ett så brett samhällsekonomiskt perspektiv som ryms inom den etiska plattformen.

En hälsoekonomisk utvärdering görs ur ett visst perspektiv

En hälsoekonomisk utvärdering utgår alltid från ett visst perspektiv: ett val av vilka sektors kostnader, besparingar och värden som ska inkluderas. Diskussionen förs ofta i termer av två alternativ: sjukvårdsperspektivet och det samhällsekonomiska perspektivet. Medan sjukvårdsperspektivet bara inkluderar resursanvändning (kostnader) som betalas inom hälso- och sjukvården, inkluderar det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet all resursanvändning som påverkas av att en medicinsk behandling ges oavsett vem som betalar och oavsett vilken typ av resursanvändning det handlar om. Dessutom inkluderar en fullständig samhällsekonomisk beräkning effekter på patienternas resursskapande, det vill säga i vilken utsträckning de arbetar.

Förmånslagen anger att TLV ska bedöma om ett läkemedel har en rimlig kostnad från ett medicinskt, humanitärt och samhällsekonomiskt perspektiv, samt med hänsyn till den av riksdagen beslutade etiska plattformen. I utredningen (72) som föregick förmånslagen är argumentet för det samhällsekonomiska perspektivet att

för många sjukdomar utgör sjukvårdskostnaden en mindre del av de totala kostnaderna. Det lyfts särskilt fram att oförmåga till förvärvsarbete är en stor kostnad för samhället. Det uteblivna produktionsvärdet om patienten inte kan förvärvsarbeta betraktas alltså här som en kostnad. Att tillämpa ett smalare sjukvårdsperspektiv och enbart beakta kostnader i hälso- och sjukvården skulle därför innebära att en stor del av de samhällsekonomiska kostnaderna inte fångas, menar utredningen.

TLV tillämpade de första åren efter att den nya förmånslagen börjat gälla ett förhållandevis fullständigt samhällsekonomiskt perspektiv, som bland annat innebar att produktionsvärde inkluderades. År 2015 ändrades sedan myndighetens praxis för detta. Orsaken till praxisändringen var att TLV reviderade sin bedömning av huruvida det är förenligt med den etiska plattformens människovärdesprincip att låta patientgruppers förmåga till förvärvsarbete påverka vilken medicinsk behandling de får tillgång till. Vi beskriver här nedan vad det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet innebär och varför TLV ändrade praxis.

Det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet inkluderar all resursanvändning och allt resursskapande

En medicinsk behandling kan, förenklat beskrivet, dels påverka patientens livskvalitet dels patientens livslängd.

Behandling som påverkar hälsorelaterad livskvalitet

En sjukdom som är förknippad med till exempel smärta, rörelsebegränsningar eller psykisk ohälsa försämrar livskvaliteten men kan också innebära att möjligheten till förvärvsarbete begränsas. Att inte kunna förvärvsarbeta kan för den som är i en arbetsaktiv ålder ha dubbla negativa effekter: det kan leda till ytterligare försämrad livskvalitet samt att resursskapandet i samhället minskar. Om ett nytt läkemedel därför lindrar symtomen och förbättrar arbetsförmågan ökar livskvaliteten och resursskapandet (produktionsvärdet). Det är okontroversiellt att den högre livskvaliteten ska inkluderas som en positiv effekt i den hälsoekonomiska utvärderingen. Att inkludera produktionsvärdet är mer omdebatterat.

Om det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet tillämpas inkluderas produktionsvärdet, eftersom enligt detta perspektiv ska allt resursskapande och all resursanvändning inkluderas. Det görs genom att lägga in produktionsvärdet, approximerat med bruttoinkomst, som en besparing i beräkningen. Man likställer alltså, krona för krona, en direkt läkemedelsutgift för regionerna med en ökning av patientens bruttoinkomst: ett läkemedel som kostar 100 000 kronor per år betraktas som kostnadsneutralt om man kan förvänta sig att patientens bruttoinkomst samtidigt ökar med 100 000 kronor.

Behandling som påverkar livslängd

En behandling som ökar livslängden kan också påverka såväl resursskapande som resursanvändning – resursanvändning både i form av offentligt finansierade tjänster och privat konsumtion. Den fullständiga samhällsekonomiska beräkningen ska därför inkludera nettot av konsumtion och produktion under de extra levnadsåren (73). Nettot ser olika ut under olika åldrar. Den som är pensionär förvärvsarbetar inte och nettot blir då negativt – konsumtionen är större än produktionen. Att ge en

livräddande behandling för patientgrupper över pensionsåldern kommer då att betraktas som dyrare än att göra det för en patientgrupp som är i arbetsför ålder. Det kommer också att betraktas som dyrare att ge livsförlängande behandling till grupper med funktionshinder eller andra som inte förväntas arbeta.

Med tidigare praxis räknade TLV in denna effekt. Till exempel, i en hälsoekonomisk utvärdering för Zytiga vid prostatacancer, en sjukdom där en majoritet av patienterna är över pensionsåldern, beskrev TLV effekten på följande sätt (74):

”För den här åldersgruppen av patienter tillkommer indirekta kostnader eftersom produktion minus konsumtion resulterar i ett underskott. Förlängd överlevnad för den här åldersgruppen ger därmed upphov till ökade samhällskostnader.”

Om beräkningen och prioriteringen sker på dessa grunder riskerar alltså grupper som inte arbetar och heller inte kommer att börja arbeta efter behandling att få sämre tillgång till både livskvalitetsförbättrande och livsförlängande behandling än andra. Efter att ha utrett den etiska rimligheten i detta fann TLV att vi inte kan se att detta är förenligt med den etiska plattformens människovärdesprincip. TLV ändrade därför sina allmänna råd för hälsoekonomiska utvärderingar efter att synpunkter hade inhämtats genom remiss till ett antal organisationer (myndigheter, patientorganisationer, företag) och forskare inom hälsoekonomi. Vissa av forskarna tillstyrkte inte TLV:s ändringar, vilket inte heller företagen gjorde.

Ytterligare aspekter av det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet

Vi vill i detta sammanhang lyfta fram ytterligare några aspekter av det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet. För det första beskrivs det ibland att om ett läkemedel får patienter tillbaka i arbete leder det till en kostnadsbesparing för samhället; behandlingen betalar för sig själv. Det ser vi dock sällan – om någonsin. Den vanliga situationen är att inkludering av produktionsvärde för ett livskvalitetshöjande läkemedel sänker kostnad per QALY, men inte till under noll kronor, det vill säga det är inte en kostnadsbesparing. Läkemedlet betalar alltså inte för sig själv, utan det finns en kostnad.

För det andra, som nämndes ovan betraktas det i beräkningen av det fullständiga samhällsekonomiska perspektivet som att en ökad bruttoinkomst kan kvittas mot en direkt läkemedelsutgift. Tre reflektioner kring detta:

- Medan utgiften för läkemedlet är säker bygger inkluderingen av produktionsvärde på ett antagande om att förmågan att förvärvsarbeta ska öka. Det är sällan det finns studier som visar att det verkligen sker.
- Läkemedelskostnaden har en direkt alternativkostnad för vården – den tränger undan annan vård. Patientens bruttoinkomst används dock huvudsakligen till privat konsumtion och är inget som kommer sjukvården till del. Privat konsumtion är viktigt, men det bör synas i beräkningen var alternativkostnaden hamnar, vilket det alltså inte gör med gängse metod för att inkludera produktionsvärde.
- I samhällsekonomiska beräkningar ska nyttan av sjukvård ställas mot bland annat nyttan av privat konsumtion. Enligt ekonomisk teori ska då den så kallade dödviksförlusten av beskattning – att skatter påverkar beteendet – beak-

tas. Trafikverket gör detta i sina samhällsekonomiska beräkningar och multiplicerar kostnader med en faktor på 1,3 (75). I ett sjukvårdsperspektiv vägs i stället nyttan av olika vårdinsatser mot varandra inom en given budget och dödviksförlusten behöver då inte beaktas.

TLV tillämpar alltså ett snävare samhällsekonomiskt perspektiv än innan praxisförändringen. Det är dock inte ett rent sjukvårdsperspektiv, utan kostnader och besparingar utanför sjukvården kan också beaktas. Till exempel så inkluderas om kommunerna sparar pengar om behovet av personlig assistans minskar, när TLV bedömer att detta är troligt kommer att ske. Nackdelen med TLV:s tillämpning är att samhällsekonomisk effektivitet får mindre betydelse vid subventionsbesluten. Men förklaringen till det snävare perspektivet är alltså överväganden om vad som ryms inom den etiska plattformen.

5.5 TLV tar i nuläget inte ställning till om det finns skäl att inkludera ytterligare värdeaspekter

TLV tar inte definitiv ställning till om det finns anledning att i framtiden inkludera någon/några av de ytterligare värdeaspekter som har föreslagits. I detta kapitel har syftet varit att beskriva dem och kort referera vilka försök att mäta dem som har gjorts. Vår slutats är att det idag inte finns tillräckligt utvecklade metoder för att fånga dem på ett adekvat sätt.

Utgångspunkten för prioriteringsdiskussionen är att sjukvårdens resurser är begränsade, och om mer pengar läggs på behandlingar som förbättrar en viss värdeaspekt innebär det samtidigt att mindre resurser kan läggas på behandlingar som inte påverkar denna värdeaspekt men ger patientnytta på annat sätt. Om nya värdeaspekter beaktas sker en omfördelning av hur resurserna används, men det innebär inte att mer sjukvård kan ges.

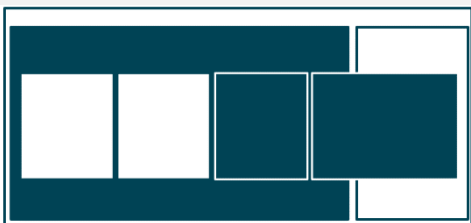
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) syftar till att fånga hälsovinster. TLV anser att detta är det primära värde som ska beaktas. Det största hindret för att ge en rättvisande bild av värdet av nya precisionsmedicinska tekniker och ATMP kommer att vara osäker evidens för hälsovinsten

- jämfört med behandlingsalternativet
- för de olika patientgrupper som är aktuella
- på lång sikt.

Att få bättre data om detta är tveklöst vad som tydligast kan förbättra kvaliteten på utvärderingarna och göra beslutsfattandet enklare.

En sista reflektion är att om ytterligare värdeaspekter ska beaktas ska det inte vara bundet till en viss teknologi – till exempel bara beaktas för precisionsmedicin och ATMP – utan gälla för alla typer av behandlingar. Denna slutsats drar TLV utifrån att vi bedömer att gynnande av en viss teknologi inte är förenligt med den etiska plattformen.

6 Hur beskriva och hantera osäkerheter?



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Den största utmaningen med att göra hälsoekonomiska utvärderingar kommer att vara bristen på evidens för hälsovinsten på lång sikt.
- Generellt kan vi inte förvänta oss mer precisa skattningar av kostnad per vunnen QALY (ICER).
- Det är viktigt att skilja på osäkerheter i skattad ICER och osäkerheten om huruvida ICER ligger över eller under den nivå beslutsfattaren anser rimlig.
- Många gånger kommer det att vara rimligt att göra separata beräkningar för mindre subgrupper för en behandling, baserat på faktorer vi vet skiljer sig mellan grupperna: prognos, kostnad för jämförelsealternativ etcetera. Data om effektskillnaden mellan läkemedlet och jämförelsealternativet kommer dock ofta inte att vara tillräckligt finfördelade för att man ska kunna göra olika antaganden för olika subgrupper.
- I situationer med genuin osäkerhet om hälsovinst på lång sikt (till exempel vid ATMP) kan ett tillvägagångssätt vara att låta grundberäkningen återspegla att det finns en sannolikhet för olika utfall. Det kan göras genom att låta grundscenariot utgöras av ett sannolikhetsviktat medelvärde av olika ICER där olika utfall har antagits.
- Höjd diskonteringsränta har föreslagits som en annan metod för att hantera den högre osäkerheten med ATMP. TLV rekommenderar dock inte detta.
- Ett sätt att minska osäkerheten för betalaren är att avvakta med att använda behandlingen till dess att bättre evidens finns. Konsekvenserna av att vänta med behandling skiljer sig dock mellan sjukdomar. Det bör därför övervägas om de långsiktiga hälsoeffekterna av att vänta med behandling bör spela roll för hur stor osäkerhet som kan accepteras.

6.1 Osäkerhet om klinisk effekt leder till osäkerhet om kostnad per QALY

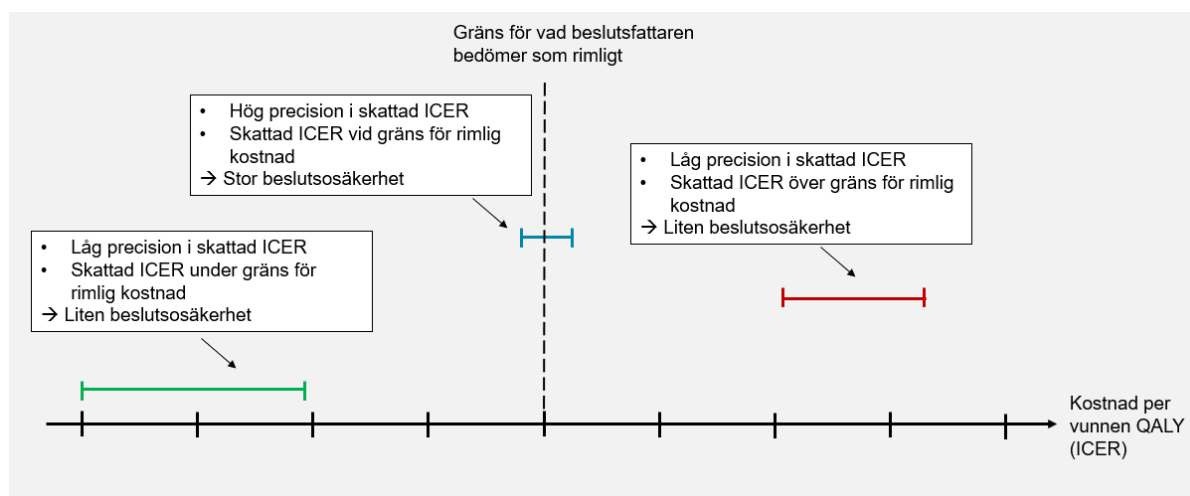
En hälsoekonomisk utvärdering är mycket informationskrävande. Utöver att fånga alla kostnader är ambitionen att fånga hur stor hälsovinst – mätt i termer av hälso-relaterad livskvalitet och livslängd – patienten uppnår av en medicinsk åtgärd.

I detta kapitel diskuterar vi ett antal frågor om osäkerhet:

- Är precisionsmedicin och ATMP förknippat med större eller annan typ av osäkerhet i skattad kostnad per QALY (ICER) än traditionella behandlingar?
- Vad ska ligga till grund för vilken nivå av subgruppsanalys man väljer i en utvärdering: tillgång till evidens för subgrupper eller relevans för beslut om användning?
- Hur kan osäkerheter i bland annat hälsovinst återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen? Fokus för denna fråga ligger på ATMP.
- Finns det skäl att i framtiden skatta konsekvenserna för patienterna av att avvakta med en behandling, om detta övervägs som ett alternativ för att få bättre information om läkemedlets effekt innan det används? Hur kan konsekvenserna i så fall beskrivas och skattas?

6.1.1 Osäkerhet i skattad kostnad per vunnen QALY *versus* beslutsosäkerhet

Det är inte osäkerheten i skattad ICER som är problematisk för beslutsfattaren, utan osäkerheten om ICER ligger över eller under den nivå beslutsfattaren anser rimlig – beslutsosäkerheten. Skattad ICER kan vara mycket osäker, men om skattningen ligger mycket *under* beslutsfattarens nivå för rimlighet kan det ändå vara tydligt att läkemedelskostnaden är rimlig. En osäker ICER som ligger långt *över* nivån för rimlighet kan på samma sätt tydligt visa på låg kostnadseffektivitet, se Figur 8.



Figur 8. Illustration av osäkerhet i skattad ICER och beslutsosäkerhet

6.1.2 Utformning av studier för läkemedlet ger knapphändig evidens om behandlingens effekt

Idag godkänns ofta läkemedel för försäljning på mer begränsade data om klinisk effekt än vad som tidigare skedde, som diskuterades i kapitel 3. Evidensen är tillräcklig för att den regulatoriska myndigheten ska kunna bedöma att förväntad nytta överstiger riskerna. Men det blir utmanande att bedöma hur stor den långsiktiga hälsovinsten relativt jämförelsealternativet är, vilket är det som myndigheter som

TLV måste bilda sig en uppfattning om (76). Mycket av osäkerheterna genereras av prövningarnas utformning:

- Studiedesign – att prövningen ofta inte har någon kontrollarm.
- Utfallsmåtten – att det är så kallade surrogatmått i stället för hårda utfallsmått som används.⁹
- Storleken – att det är ett litet antal patienter som ingår i prövningen.
- Varaktighet – att prövningen inte pågår under så lång tid.

Att prövningarna är utformade på detta sätt är inte unikt för precisionsmedicin och ATMP, men är oftare förekommande här. Det finns flera orsaker till detta. Produkterna riktar sig mot tillstånd med få patienter och där det finns stora behov av nya läkemedel. Ett litet antal patienter gör det svårare att göra stora studier. Stora behov av nya behandlingar gör det angeläget att patienterna får tillgång till läkemedlen snabbt, vilket innebär att större fas 3-prövningar med kontrollgrupp inte är nödvändigt för att få marknadsgodkännande.

6.1.3 Precisionsmedicin leder till mer precis behandling men inte till mindre osäkerhet i utvärderingen

En del av precisionsmedicinen handlar om att via molekylära tester få kunskap om vilka patienter som kan ha effekt av en behandling och vilka som inte har effekt. Det innebär en möjlighet att vara mer säker på att behandlingen fungerar när den sätts in på en patient, och i förlängningen att pengar sparas genom att vi undviker att behandla de som inte har effekt. TLV:s bedömning är trots allt att detta inte leder till mindre beslutsosäkerhet än för andra typer av läkemedel. Skattad ICER kommer inte att ha högre precision, och kostnadseffektiviteten kommer inte självklart att bli bättre trots att man undviker att ge behandling till patienter där den inte fungerar.

Att precisionen i skattad ICER inte ökar beror på att den kliniska evidensen vid godkännandet ofta är begränsad. Även om ett molekylärt test kan visa vem som har och inte har effekt av behandlingen, så visar det inte hur bra effekten är för de som behandlingen fungerar på.

Att kostnadseffektiviteten inte självklart blir bättre trots att man undviker att ge behandling till patienter som inte får effekt beror på att företagets prissättning av läkemedlen anpassas. I ett värdebaserat prissättningssystem sätter företagen priser utifrån den genomsnittliga effekten för de patienter som förväntas få behandling och som ingår i prövningen. Om ett läkemedel utan test ges till 100 personer och 50 av dessa vinner 1 QALY medan övriga inte får någon effekt, är den genomsnittliga hälsovinsten 0,5 QALY. Om företaget vet att betalaren normalt sett accepterar en kostnad per vunnen QALY på 1 miljon kronor kommer det med stor sannolikhet att välja att prissätta läkemedlet till 500 000 kr. Kostnaden för sjukvården blir då 50 miljoner kronor (500 000 kr * 100 patienter). Om vi i stället har en situation där det finns ett test som på förhand kan indikera vilka 50 personer som får effekt av

⁹ Ett surrogatmått är ett laboratorievärde eller ett fysikaliskt tecken som används som ersättning för det man egentligen vill mäta. Förhoppningen är att förändringar i surrogatmättet skall avspegla förändringar i det man egentligen vill mäta – det hårda utfallsmåttet (105). Surrogatmått fångar ofta ett läkemedels aktivitet i stället för hälsoutfall.

läkemedlet uppskattas den genomsnittliga hälsovinsten för dessa patienter till 1 vunnen QALY. Företaget kommer då med stor sannolikhet att välja att sätta priset för samma läkemedel till 1 miljon kronor, och sjukvårdens kostnader blir återigen 50 miljoner kronor (1 miljon kronor * 50 patienter). Både kostnadseffektivitet och totala kostnader blir således desamma.

6.1.4 Särskilt stor osäkerhet för ATMP om hela betalningen för livslång effekt sker i samband med behandling

För ATMP tillkommer en faktor som ökar osäkerheten i den långsiktiga kostnadseffektiviteten: att betalning inte kan avslutas om till exempel effekten inte blir som förväntat. Vi diskuterar vissa aspekter av detta senare i kapitlet men framför allt i kapitel 7.

6.2 På vilken subgruppsnivå ska utvärderingar göras?

För att en hälsoekonomisk utvärdering ska vara relevant för hälso- och sjukvården vid beslut om behandling bör utvärderingen vara tillräckligt anpassad till den specifika situationen och patientgruppen. Samtidigt kommer det ofta att saknas tillräckligt finkorniga effektdata för olika subgrupper av patienter. Vi diskuterar detta nedan med utgångspunkt i en specifik situation. En utförligare diskussion finns i underlagsrapporten av Henriksson och Gruneau (41).

Exempel: Ett nytt cancerläkemedel med histologiberoende indikation godkänns

De flesta cancerläkemedel är godkända för användning vid en viss tumörtyp. Det är denna användning som är studerad i de kliniska studierna. Ett cancerläkemedel med histologiberoende (även kallat tumöragnostisk) indikation kännetecknas i stället av att indikationen baseras på förekomsten av en viss genetisk avvikelse i tumören, oavsett i vilket organ den uppstod. Även om läkemedlet kan användas vid olika tumörtyper kan dock kostnadseffektiviteten för läkemedlet variera mellan typerna. I en hälsoekonomisk utvärdering kan man därför vilja redovisa separata beräkningar för olika tumörtyper.

Det som gör att kostnadseffektiviteten kan variera mellan tumörtyper kan vara följande:

- *Effektskillnad mot standardbehandlingen.* Även om det tumöragnostiska läkemedlet har effekt vid alla tumörtyper som uttrycker den aktuella mutationen, kan storleken på effekten variera.
- *Mortalitet.* Ju högre risken är med standardbehandlingen, desto större absolut riskminskning uppnås med en bättre behandling.
- *Kostnaden* för det tumöragnostiska läkemedlet kan variera mellan tumörtyper, om dosering och behandlingslängd är olika.
- *Kostnadsskillnaden mot standardbehandlingen.* Om det är olika standardbehandling vid olika tumörtyper kan givetvis kostnaden för alternativet till det nya tumöragnostiska läkemedlet variera.
- *Hur prevalent mutationen är.* Detta påverkar hur stor sjukvårdens kostnad är för att med ett test upptäcka de patienter som har relevant mutation, eftersom

många som inte visar sig ha mutationen också måste testas (se kapitel 4). Om bred gentestning redan görs i patientgruppen spelar dock detta ingen roll.

Det går ofta att bilda sig en uppfattning om hur vissa av dessa faktorer skiljer sig mellan tumörtyper för att det ska motivera separata beräkningar: mortaliteten med nuvarande behandling, kostnadsskillnaden mot standardbehandlingen och hur prevalent mutationen är. Den viktigaste faktorn i en hälsoekonomisk utvärdering är dock effektskillnaden mot standardbehandlingen. När läkemedlet är nytt kommer det dock sällan att finnas separat information för olika tumörtyper om denna. En klinisk prövning utan kontrollarm med till exempel 25 patienter, där en viss tumörtyp kanske bara representeras av någon enskild patient, kan knappast utgöra underlag för slutsatser om effektskillnad. TLV menar därför att det många gånger kommer att vara rimligt att göra separata beräkningar för olika tumörtyper som varierar baserat på vad det finns information om. Effektskillnaden mellan läkemedlet med histologioberoende indikation och standardbehandlingen kommer dock vanligen inte att kunna baseras på tumörtypspecifika data.¹⁰

Det pågår för närvarande en hel del forskning utifrån frågan om hur relevanta hälsoekonomiska utvärderingar kan göras i situationer där patienterna är stratifierade i många subgrupper. Det kommer förhoppningsvis att leda till en utveckling av metoder som kan användas i framtida utvärderingar.

6.3 ATMP: Hur ska osäkerheter återspeglas i skattad ICER och hur ska det påverka beslutet?

Det finns olika sätt att beräkna och beskriva osäkerheten i en hälsoekonomisk utvärdering: känslighetsanalyser, scenarioanalyser och probabilistisk känslighetsanalys. I en av våra underlagsrapporter beskrivs detta fördjupat (41).

I följande avsnitt diskuterar vi några specifika frågor med särskild relevans för läkemedel av typen ATMP och som utgår från den extra osäkerhet om långsiktig kostnadseffektivitet som skapas av att behandlingen inte kan ångras och betalningen inte kan avslutas. Vi diskuterar främst två förslag, där det första handlar om hur osäkerhet ska återspeglas och det andra handlar om beslutsfattarens förhållningssätt till osäkerhet:

- Att grundscenariot, base case ICER, bör återspegla den långsiktiga osäkerheten genom att olika möjliga utfall sannolikhetsviktas, till exempel antaganden om att varaktigheten av effekten med viss sannolikhet är 5, 10, 15, 20 respektive 25 år.
- Att större beslutsosäkerhet bör kunna accepteras ju större hälsoförlust som det orsakar att vänta med behandling.

För båda idéerna gäller att innan de utformas som konkreta förslag behöver förutsättningar och konsekvenser utredas.

¹⁰ Expertgruppen som utvärderade Vitrakvi åt NICE delade dock inte företagets uppfattning i det fallet (39).

6.3.1 Hur kan osäkerheter om avgörande faktorer för kostnadseffektivitet för ATMP återspeglas i den hälsoekonomiska analysen?

På grund av att betalningen för ATMP inte kan upphöra om viktiga förhållanden ändras blir osäkerheten om långsiktig kostnadseffektivitet extra stor för dessa läkemedel¹¹. Detta väcker frågor om hur osäkerheten ska återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen.

De huvudsakliga osäkerheterna för ATMP utgörs av begränsad information om följande parametrar:

- Osäkerhet kopplat till kliniskt utfall:
 - andel av patienterna som får respons av behandlingen
 - effekten relativt andra tillgängliga alternativa behandlingar
 - varaktighet av effekten.
- Marknadsmässig osäkerhet:
 - andra kommande alternativa behandlingar
 - prisförändringar på jämförelsealternativet.

Traditionen i hälsoekonomi är att base-case ICER ska motsvara förväntad ICER – ett *mittvärde* snarare än ett värde på kanten av fördelningen av möjliga ICER (10). TLV presenterar dock ibland medvetet konservativa beräkningar av ICER med syftet att visa vad som i ”värsta fall” kan bli utfallet. Om detta värsta fall inte är så dåligt kan beslutsfattaren känna sig tryggare vid beslutstillfället.

Förväntad ICER är dock inte liktydigt med att använda de *troligaste* värdena på ingående parametrar. Om det är 90 procents sannolikhet att varaktigheten av effekten är livslång och 10 procents sannolikhet att varaktigheten är 5 år, då är livslång effekt det troligaste värdet men inte det förväntade. I förväntad varaktighet måste därför sannolikheten för en kortvarigare effekt också vägas in. Det innebär till exempel att ett antagande om livslång effekt av en ATMP-behandling ofta är orimligt, eftersom detta bygger på antagandet att sannolikheten är 0 procent för att effekten är kortare än livslång. Det är viktigt att beräkna ICER på ett sätt som inte innebär att all osäkerhet går åt ett och samma håll, det vill säga att alla avvikelser i klinisk praxis från det som har antagits i beräkningen gör att ICER blir högre.

Utmaningen med ATMP är att vi har mycket lite kunskap om vissa av de avgörande faktorerna – kanske i synnerhet varaktigheten av effekten – och därmed vilka antaganden som är rimliga att göra, både för base-case och känslighetsanalyser. Vad är då det bästa estimatet på förväntad ICER?

Nedan presenterar vi några olika metoder för att hantera denna situation. En första är att redovisa ett base-case baserat på antaganden om en viss varaktighet av effekt, en viss responsandel, prisutveckling etcetera, och i tillägg till detta flera olika scenarier, inklusive värsta fall (*worst case*) och bästa fall (*best case*). En andra metod är att i base-case-beräkningen vikta möjliga utfall med sannolikheter. En tredje metod är att tillämpa en högre diskonteringsränta.

¹¹ En mer ingående beskrivning av karakteristika för ATMP finns i kapitel 8.

Metod 1: Komplettera base-case med best case- och worst case-scenarier samt tröskelanalys för hur långvarig effekten måste vara för att uppnå en rimlig ICER

Detta är de metoder som Institute for clinical and economic review i USA förordar i en rapport om hur "single and short term therapies", som ATMP-läkemedel är en typ av, ska utvärderas (68).

Best och worst case ska alltså representera ett mer positivt och negativt utfall än vad som normalt brukar redovisas. Tanken är inte att variera alla parametrar i modellen utan att fokusera på ett antal parametrar kopplade till effekten av behandlingen, till exempel:

- varaktigheten av behandlingseffekten
- storleken på effekten relativt behandlingsalternativet
- andelen av patienter som befinner sig i olika hälsotillstånd (till exempel svårt sjuk, lindrigt sjuk, botad)

samt också pröva olika matematiska funktioner för överlevnadskurvor.

Tanken är inte heller att i best case-scenariot alltid anta att alla patienter blir botade för resten av livet eller att i worst case-scenariot alltid anta att effekten försvinner dagen efter uppföljningstiden i den kliniska prövningen. Antagandena i best case och worst case ska inte vara extrema utan rimliga, med utfall som i praktiken kan komma att realiseras. Antagandena ska göras efter noggranna överväganden och efter att ha inhämtat synpunkter från medicinska experter, patientorganisationer, tillverkande företag med flera. Dessa analyser ska inte heller ersätta de vanliga känslighets- och scenarioanalyserna, utan vara ett tillägg med anledning av den extra osäkerhet som kommer att känneteckna utvärderingarna av "single and short term therapies". Base-caset ska fortsatt återspegla det bästa enskilda estimatet av nyttan.

Fördelen med detta tillvägagångssätt är, enligt TLV, att beslutsfattaren får en tydlig bild av hur stor kostnaden per vunnen QALY blir med olika antaganden, inklusive i värsta och bästa fall. Nackdelen är att det kan vara svårt för beslutsfattaren att veta vilket scenario som beslutet ska fattas utifrån. Ofta kommer vissa scenarier att visa på bra och andra på dålig kostnadseffektivitet, och det riskerar snarast att bli svårare för beslutsfattaren att bilda sig en uppfattning om vad som är mest troligt.

I rapporten från Institute for clinical and economic review finns ett kompletterande förslag att en tröskelanalys alltid ska presenteras för hur långvarig effekten måste vara för att uppnå en rimlig kostnad per QALY (68). TLV bedömer att detta är en intressant kompletterande analys.

Metod 2: Base-case utgörs av ett viktat genomsnitt av ett antal olika beräknade ICER

Denna idé har sin bakgrund i ett antal utgångspunkter. När man bildar sig en uppfattning om vad som är rimliga antaganden bör all tillgänglig kunskap användas. Det handlar då inte bara om resultat från kliniska studier utan också vad som troligt utifrån medicinska och biologiska överväganden. Experters erfarenhet kan också vara en viktig kunskapskälla. För ATMP finns dock än så länge en så stor ovisshet om vissa avgörande faktorer – framför allt varaktigheten av effekten – att

sådana kunskaper inte räcker hela vägen fram. Ingen kan göra någon riktigt kvalificerad bedömning.

En första utgångspunkt är därför att det inte bara är viktigt att använda all kunskap som finns tillgänglig, utan att det är lika viktigt att göra på ett och samma sätt när det inte finns några sakliga skäl för att göra olika antaganden – till exempel på grund av att det inte finns någon kunskap om varaktigheten av effekten. Olika fall ska behandlas olika, men lika fall ska behandlas lika.

En andra utgångspunkt är att base-case-beräkningen har en särskild betydelse i beslutsfattandet. Det är därför viktigt att base-case är ett välavvägt mittenvärde snarare än ett värde på kanten av fördelningen över möjliga värden. Base-case baseras normalt på ett visst antal års varaktighet, en viss andel botade, ett visst framtida pris på jämförelsealternativet etcetera. Det finns dock en risk att base-case-beräkningen inte tillräckligt återspeglar att olika utfall är möjliga.

Idén här är att för vissa faktorer, där det är svårt att fastställa ett specifikt värde utifrån tillgänglig empiri och teori, låta base-case dels återspegla att olika utfall är möjliga, dels utgå från i viss mån standardiserade antaganden. I stället för att välja antingen 5, 10, 15, 20 eller 25 års varaktighet beräknar man ICER med olika antaganden om varaktighet, och låter base-case utgöras av ett sannolikhetsviktat genomsnitt av dessa olika ICER. Om vi gör antagandet att sannolikheten är densamma för samtliga fem utfall blir vikterna 20 procent för alla.¹² En viktad ICER återspeglar då bättre det faktum att vid beslutstillfället framstår samtliga utfall som möjliga med viss sannolikhet. Detta gör att antagandena i base-case får mindre karaktär av ”antingen eller”.

Tanken är inte att för alla parametrar väga in olika möjliga utfall i base-caset, utan bara för de som är avgörande på lång sikt och där det dessutom är svårt att bedöma ett rimligt utfall. Exempel på sådana parametrar kan vara varaktigheten av effekten, sannolikheten att jämförelsealternativet sjunker i pris och sannolikhet att en annan bättre behandling blir tillgänglig i framtiden.

För att avgöra vilka vikter som ska användas kan man utgå ifrån samma sannolikheter för olika ATMP – eller åtminstone för samma typ av ATMP – och sedan göra korrigeringar utifrån tillgänglig evidens, klinisk och biologisk grund etcetera. Detta kan förhoppningsvis underlätta konsekventa bedömningar och öka transparensen kring vilka antaganden som kommer att göras.

Metoden har med andra ord två delar. För det första, att ICER i base-caset utgörs av ett viktat genomsnitt av några olika ICER baserat på olika värden för två till tre variabler. Dessa variabler är långsiktigt avgörande samtidigt som det finns mycket lite evidens. Tanken med detta är att undvika att sannolikheten för vissa möjliga utfall sätts till 0 procent. För det andra, att utvärderingen utgår ifrån en standard-

¹² Det ger oftast inte samma resultat om man beräknar en ICER baserat på genomsnittet av 5, 10, 15, 20 och 25 år, dvs. 15 år, eftersom måttet ICER ofta kommer att vara icke-linjärt i varaktighet.

fördelning av sannolikheter för dessa två till tre variabler. Avsteg från denna fördelning kan sedan göras baserat på situationen.

Metoden behöver egentligen inte ses som ett alternativ till det vi kallar metod 1 ovan, utan snarare som ett komplement, eftersom metod 1 handlar om vilka scenarioanalyser som ska göras medan metod 2 handlar om hur base-caset ska beräknas.

Innan denna metod tillämpas måste en mer utförlig konsekvensutredning göras samt en rad frågor lösas, framför allt vilka sannolikheter som bör användas. En förutsättning för en tillämpning är också att de hälsoekonomiska modellerna från företagen görs flexibla så att TLV kan anta att vissa händelser inträffar med en viss sannolikhet vid vissa tidpunkter.

Metod 3: Tillämpa högre diskonteringsränta

Vissa menar att ett rimligt sätt att hantera långsiktig osäkerhet i samhällsekonomiska kalkyler – som en hälsoekonomisk utvärdering är ett exempel på – är att använda en högre diskonteringsränta (11). Det är också något som har föreslagits i den svenska diskussionen om hur långsiktig osäkerhet för ATMP ska hanteras (77).

TLV menar dock att detta blir ett förhållandevis grovt sätt att hantera osäkerhet. Den hälsovinster som beräknas i en utvärdering beror på en mängd faktorer: livskvalitet i olika hälsostadier, sannolikheter att gå från ett hälsostadium till ett annat, risk att dö. I en hälsoekonomisk analys har man möjlighet att på ett transparent sätt justera de faktorer man anser som mest osäkra för att se vad som händer. En högre diskonteringsränta slår brett på alla faktorer på ett sätt som inte alltid är lätt att genomskåda. Och hur väljer man diskonteringsränta för ett specifikt läkemedel just utifrån den produktens osäkerheter?

I en underlagsrapport till detta uppdrag diskuteras olika aspekter av vad som bör påverka diskonteringsräntan i en hälsoekonomisk utvärdering (78). Diskussionen är inte begränsad till ATMP, men frågan om diskonteringsränta och osäkerhet tas upp och författaren menar att diskonteringsräntan inte bör vara högre för behandlingar med större osäkerhet. Det bör också nämnas att det finns en diskussion huruvida en lägre diskonteringsränta bör användas för ATMP, men då av andra skäl än att osäkerheten ska hanteras (59). Även i ovan nämnda underlagsrapport menar författaren att en lägre diskonteringsränta bör tillämpas, både för hälsovinster och kostnader, än den som TLV tillämpar, 3 procent (78). Författarens slutsats gäller inte bara ATMP utan för alla läkemedel.

En ytterligare problematik med en högre (eller lägre) diskonteringsränta är att det blir svåra gränsdragningsproblem: för vilka läkemedel ska en högre eller lägre diskonteringsränta tillämpas?

TLV föreslår fortsatt utredning och utveckling av metod för att återspegla osäkerheterna

Sammanfattningsvis bedömer TLV att en högre diskonteringsränta blir ett oprecist sätt att hantera osäkerhet, och att det finns bättre alternativ. Vi framför här ett för-

slag på tillvägagångssätt, där grundberäkningen i den hälsoekonomiska analysen återspeglar att det finns en sannolikhet för olika utfall. Det kan göras genom att låta grundscenariot utgöras av ett sannolikhetsviktat medelvärde av olika ICER där olika utfall har antagits. Detta behöver dock utredas ytterligare, både vad gäller metodik och tillämpning, ett arbete som TLV tänker fortsätta med så snart som möjligt.

6.3.2 Konsekvensen av att vänta med att använda läkemedlet bör kunna påverka hur stor osäkerhet som accepteras för ATMP

Eftersom osäkerheten om kostnad per QALY ofta är stor spelar beslutsfattarens attityd till osäkerhet roll för om läkemedlet blir tillgängligt. Det är därför viktigt att TLV och NT-rådet har ett genomtänkt och konsekvent förhållningssätt till osäkerhet vid beslut om subvention respektive rekommendation.

Det bör övervägas om konsekvensen för patientgruppens långsiktiga hälsa av att vänta ett antal år med användning av det nya läkemedlet, bör spela roll för hur stor osäkerhet som kan accepteras. Att vänta med användning till dess att bättre evidens har skapats kan nämligen vara en strategi för beslutsfattaren att minska osäkerheten. Vissa medicinska tillstånd progredierar dock snabbt och irreversibelt, vilket gör en sådan strategi mindre attraktiv. Det kan därför vara rimligt att i dessa situationer acceptera större osäkerhet än när det handlar om tillstånd som inte progredierar irreversibelt. Denna tanke kan operationaliseras genom en beräkning av hur stor hälsoförlusten, mätt i termer av livskvalitet och livslängd, blir för patienterna av att vänta med behandling i exempelvis fem år.

Det är dock viktigt att tillämpa detta på ett sätt som inte innebär att samma faktor vägs in flera gånger i besluten, det vill säga så att ingen dubbelräkning sker. Måttet *hälsoförlust av att vänta med behandling i fem år* kommer till viss del att bero på hur stor hälsovinsten är av att behandlas med läkemedlet. Anledningen är att ju större hälsovinsten är av behandling, desto mer går patienten miste om genom att inte få behandling. Måttet kommer också till viss del att bero på hur svårt tillståndet är, eftersom det vid svåra tillstånd innebär en större hälsoförlust att vänta med behandling än vid lindriga tillstånd. Det finns därmed en risk för att man beaktar samma sak flera gånger. Måttet bör därför inte användas som ett eget beslutskriterium vid sidan om kostnadseffektivitet och svårighetsgrad. Men det bör övervägas om det kan användas för att avgöra hur stor beslutsosäkerhet som ska accepteras.

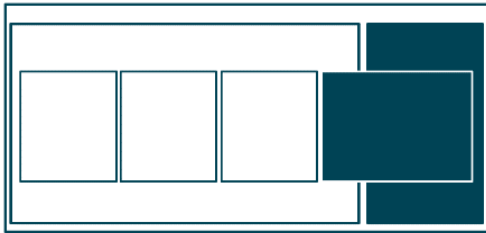
För att förtydliga: Även om svårighetsgrad, beräknad ICER och osäkerhet är densamma i utvärderingar av två läkemedel som används vid olika tillstånd, kan det finnas anledning för beslutsfattaren att fatta olika beslut. Anledningen är att konsekvensen för patienterna av att vänta på bättre evidens innan läkemedlet börjar användas ändå kan skilja sig åt.

TLV menar att denna idé är förenlig både med hur individer faktiskt agerar och med formell beslutsteori. De flesta patienter torde vara mer benägna att använda ett läkemedel med osäker effekt om sjukdomen med nuvarande behandling leder till snabbt försämrande hälsa. Idén anknyter därmed till en av de värdeaspekter som diskuterades i kapitel 5.3.2 (värdet av att ta risker i förhoppning om god

behandlingseffekt). Vad gäller formell beslutsteori är *value-of-information* den etablerade teorin som beskriver hur man bör tänka kring värdet och konsekvenserna av att vänta med introduktion av nya behandlingar i syfte att få bättre evidens. En faktor som spelar roll i dessa analyser är just hälsoförlusten för patienterna av att vänta (41).

Vi vill betona att denna idé behöver analyseras ytterligare innan ett konkret förslag på tillämpning i praktiken tas fram och stäms av. Vi kan dock redan nu konstatera några utmaningar. Den kanske största utmaningen är att avgöra hur balansen bör se ut mellan osäkerhet och hälsoförlust av att vänta med behandling, eftersom idén om den tillämpas kan resultera i förändringar av vilka läkemedel som prioriteras högre och vilka som prioriteras lägre.

7 Utmaningar för en kostnadseffektiv användning av ATMP



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Ur ett betalarperspektiv är det främst två utmaningar som måste hanteras för läkemedel som ges som engångsbehandlingar och där priset är satt utifrån ett antagande om mycket god och långvarig hälsovinst: irreversibilitetsproblemet och budgetproblemet.
- Irreversibilitetsproblemet uppstår som en konsekvens av att betalningen inte kan avslutas om läkemedlet inte visar sig ha så god och långvarig effekt som behövs för att motivera priset. Då har betalning skett för en hälsovinst som inte realiserar.
- Budgetproblemet består i att regionerna kan ha svårt att ha råd med behandlingarna även om läkemedlet sannolikt är långsiktigt kostnadseffektivt.
- Om utmaningarna inte hanteras kan det leda till en icke rationell användning av läkemedlen – såväl över- som underanvändning.
- TLV menar att utmaningarna bör hanteras dels genom att pröva möjligheterna till betalningsmodeller där kostnaden sprids ut över ett antal år och görs beroende av faktiskt hälsoutfall, dels genom att låta de osäkerheter som inte tas om hand i en betalningsmodell tydligt återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen.
- TLV anser att det finns starkare skäl för statlig (del-)finansiering av ATMP än för andra rekvisitionsläkemedel. TLV bedömer därför att det finns skäl att utreda detta vidare.

I tidigare kapitel har TLV redogjort för ett antal utmärkande drag för precisionsmedicin och ATMP och på vilket sätt som dessa produkter utmanar dagens metoder för hälsoekonomisk analys och prissättning. De kommande kapitlen kommer att fokusera på ATMP.

7.1 Två centrala utmaningar för en rationell och kostnadseffektiv användning av ATMP

TLV bedömer att det finns två huvudsakliga utmaningar med ATMP: irreversibilitetsproblemet och budgetproblemet. Kombinationen av dessa kan leda till en icke optimal användning av dessa läkemedel.

7.1.1 Irreversibilitetsproblemet – betalningen kan inte avslutas om effekten upphör eller blir lägre än förväntat

En tidig bedömning av ett nytt läkemedel innehåller så gott som alltid osäkerheter. En viktig skillnad mellan ”vanliga” kontinuerliga behandlingar och engångsbehandlingar såsom ATMP är att betalningen av de förstnämnda kan avslutas om de inte ger avsedd effekt eller om bättre behandlingsalternativ utvecklas. Om en patient som har fått en ATMP behöver byta till annat läkemedel, och hela betalningen har skett i samband med att behandlingen gavs, kan betalningen dock inte upphöra.

Irreversibilitetsproblemet uppstår därför genom kombinationen av

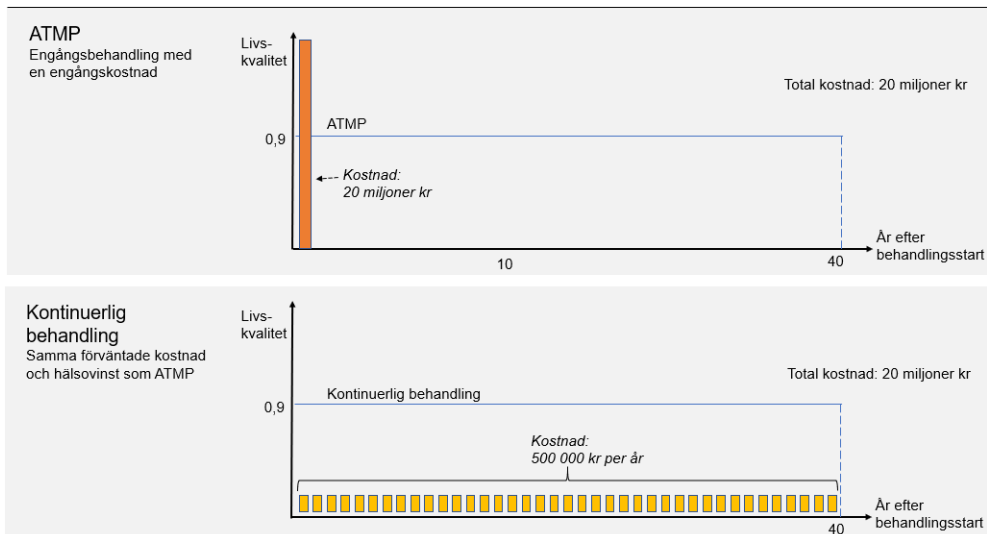
- att det finns en osäkerhet om avgörande faktorer för kostnadseffektiviteten
- att hela betalningen görs i samband med att behandlingen ges eller några få år därefter
- att läkemedlet är prissatt på en nivå som förutsätter hälsovinster under många år.

Exempel på avgörande faktorer för kostnadseffektiviteten är relativ klinisk effekt, andel patienter som responderar på behandlingen, varaktighet av effekt, framtida kostnader och eventuell utveckling av nya och bättre behandlingsalternativ.

TLV och regionerna stöter ofta på utmaningen att hantera en av ovanstående faktorer enskilt, eller två i kombination. Att hantera kombinationen av alla tre har hittills varit ovanligt, men kommer ofta att vara fallet för ATMP.

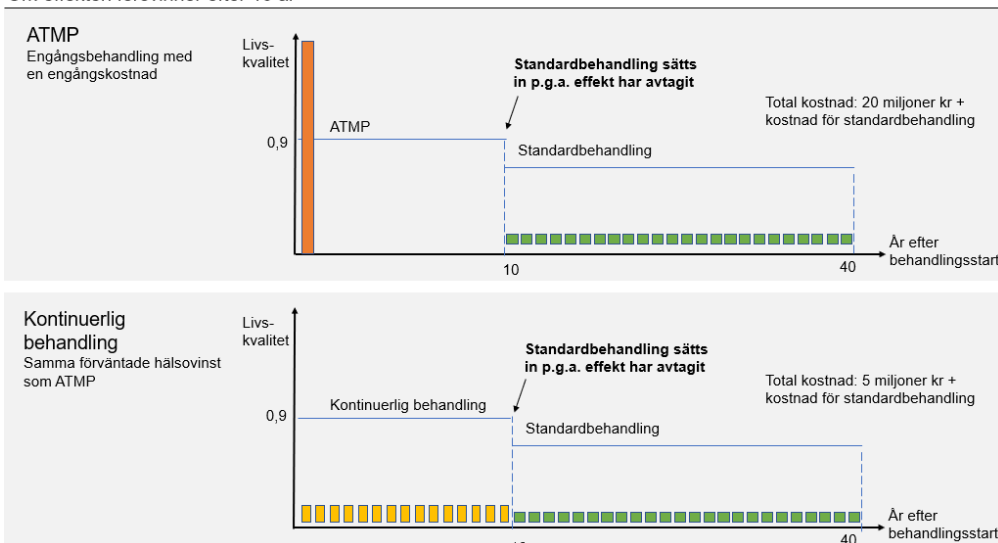
I Figur 9 och Figur 10 nedan illustreras problemet genom att en ATMP och en kontinuerlig behandling jämförs. Om effekten visar sig bli som förväntat är kostnad och hälsovinst densamma för de båda behandlingarna, se Figur 9. Om effekten däremot avtar efter tio år för båda behandlingarna och patienterna måste behandlas med ett annat läkemedel, standardbehandlingen, blir förlusten för betalaren större för ATMP-alternativet, se Figur 10. I en av underlagsrapporterna diskuteras denna utmaning (79).

Om det blir som förväntat



Figur 9. Illustration av konsekvensen av irreversibilitetsproblemet: vad vi förväntar oss vid den tidiga utvärderingen

Om effekten försvinner efter 10 år



Figur 10. Illustration av konsekvensen av irreversibilitetsproblemet: om effekten inte varar mer än 10 år

Slutsatsen är att en engångsbetalning innebär att skattad kostnad per QALY för ATMP innehåller mer osäkerhet än skattad kostnad per QALY för en motsvarande kontinuerlig behandling. Ett sätt att minska denna beslutsosäkerhet är att låta betalningen för ATMP delas upp och bero på vad det faktiska utfallet av behandlingen blir. Vi återkommer till det senare i kapitlet.

7.1.2 Budgetproblemet – engångsbetalning för läkemedel prissatta utifrån mycket långvarig effekt skapar budgetutmaningar för regionerna

Med budgetproblemet avser vi här utmaningen för regionerna att ha råd med engångsbetalningar för en ATMP även då den bedöms vara kostnadseffektiv. Kostnaden för regionerna när de under en kort tid ska betala för flera decenniers hälsovinst för en anseelig grupp patienter kan bli så stor att behandlingarna

antingen inte ges eller att annan viktig vård trängs undan. Detta problem är något som bland annat lyfts i den Vitbok som Region Västerbotten har tagit fram (29). Kommunallagen (2017:25) säger att regioner och kommuner ska ha en god ekonomisk hushållning, vilket bland annat innebär att intäkterna täcker de löpande utgifterna. Kostnader för läkemedel faller under löpande driftskostnader, och behandlingar med mycket högt pris riskerar således att generera en ekonomisk obalans i regionerna.

Om patienterna är ojämnt fördelade över landet kan budgetproblemet även uppstå i enskilda regioner, trots att det totala antalet patienter och därmed den totala kostnaden i landet inte är stor. Detta blir särskilt uttalat för läkemedel som förskrivs på rekvisition, som är fallet med ATMP, eftersom varje region har ett eget finansieringsansvar för dessa (80).

Zynteglo och Zolgensma är två ATMP som har lanserats de senaste åren. Zynteglo är en genterapi som godkänts för behandling av patienter med transfusionsberoende beta-talassemi, en ovanlig ärftlig sjukdom som leder till kronisk anemi. (81) Läkemedlet fick marknadsgodkännande år 2019. Priset för en behandling för en patient sattes av företaget till 17 miljoner kronor. Ett annat exempel är Zolgensma, som är en genterapi för behandling av spinal muskelatrofi, SMA. (82) Företagets pris för en behandling är 21 miljoner kronor. Detta kan sättas i relation till den totala kostnaden för rekvisitionsläkemedel för år 2020 som var 10 miljarder kronor. Region Västerbotten som är en ”medelstor” svensk region (ca 300 000 invånare) hade en total kostnad för rekvisitionsläkemedel på knappt 300 miljoner kronor.

Internationellt diskuterar man *the affordability problem*, vilket är det mer generella problemet för betalaren att ha råd med nya effektiva läkemedel (83). Med vår användning av begreppet budgetproblemet menar vi något smalare, det vill säga den extra utmaning ATMP skapar i och med att de är engångsbehandlingar. De betalningsutmaningar som regionerna möter med andra typer av läkemedel ska inte förringas men är inte i fokus i denna rapport.

7.2 Utmaningar kan leda till såväl över- som underanvändning av ATMP

Vi har konstaterat att irreversibilitets- och budgetproblemet är två hinder för en rationell och kostnadseffektiv användning av ATMP. I följande avsnitt för vi en allmän diskussion om hur dessa kan leda till över- respektive underanvändning. Ett uttryck för överanvändning kan vara att vi i Sverige använder ATMP som i slutänden visar sig ha en för hög kostnad i förhållande till hälsovinsten. Om vi, å andra sidan, *inte* använder ATMP som skulle visa sig ha en rimlig kostnad i förhållande till hälsovinsten är det ett exempel på underanvändning.

En orsak till över- eller underanvändning kan vara att det görs felaktiga uppskattningar av hälsovinster och kostnader. Även institutionella förhållanden kan leda till felaktiga incitament eller motverka samhällsekonomiskt optimal användning. I avsnitten nedan redogör vi för några av dessa faktorer.

7.2.1 Under- eller överskattad hälsovinst eller kostnad kan utgöra hinder för effektiv användning

Beräkningen av kostnad per QALY bygger på en uppskattning av läkemedlets hälsovinst och kostnader. En underskattning av hälsovinsten kan leda till underanvändning, och en överskattning kan på motsvarande vis leda till överanvändning. En felaktig beräkning av kostnader eller besparingar kan också leda till en under- eller överskattad kostnad per QALY och innebära att användningen inte blir optimal. Det är dock bara när felet innebär att resultatet hamnar på fel sida om vad som anses som rimlig kostnad per QALY som det påverkar beslutet, se Figur 8 i kapitel 6. Det är med andra ord beslutsosäkerheten som är avgörande, inte osäkerheten i skattad kostnad per QALY.

En felaktig bild av sannolikheten att bättre behandlingar utvecklas i framtiden kan också leda till en under- eller överskattad ICER, vilket i sin tur kan bidra till en icke-optimal användning. I en hälsoekonomisk utvärdering tar man ett långsiktigt perspektiv och jämför över hela den tidshorisont – ofta livslång för ATMP – där det finns skillnader i hälsovinst och kostnader mellan det nya läkemedlet och den etablerade behandlingen. För ATMP kan det i denna långsiktiga analys vara relevant att beakta sannolikheten att nya bättre läkemedel lanseras i framtiden, eftersom en ATMP-behandling idag ofta innebär att patientgruppen inte har möjlighet att bli behandlad av den bättre behandling som eventuellt utvecklas i framtiden. Det kan vara av medicinska skäl, eller av kostnadsskäl eftersom kostnaden för ATMP-behandlingen idag endast kan motiveras om den ger en mycket långvarig hälsovinst och det inte finns behov av ytterligare framtida kostsamma behandlingar. Med en kontinuerlig behandling finns inte den begränsningen.

Som konstaterades tidigare, på grund av irreversibilitetsproblemet blir konsekvensen av en felaktig bedömning av kostnad per QALY för ATMP större än för läkemedel som ges som en kontinuerlig behandling. Betalaren tar en större risk om engångskostnaden är 15 miljoner kronor än om årskostnaden för en kontinuerlig behandling som kan avslutas är 500 000 kronor.

7.2.2 Institutionella förhållanden kan hindra en effektiv användning av ATMP

Budgetproblemet kan leda till underanvändning, det vill säga trots att ett läkemedel bedöms vara kostnadseffektivt ur ett samhällsekonomiskt helhetsperspektiv kommer läkemedlet att användas i begränsad utsträckning – eller inte alls. Det är på grund av att kostnaden inte ryms inom regionernas budgetar.

Ett andra institutionellt hinder som kan leda till underanvändning kan vara att den region som beslutar om användning och betalar inte tar del av hela nyttan eller besparingen. Det kan exempelvis ske när patienter flyttar till en annan region än den som betalade för behandlingen. Problemet är inte unikt för ATMP men mer accentuerat här på grund av att betalning sker vid ett tillfälle för effekter som ska uppstå under kanske flera decennier – och till ett pris som är satt därefter. Det kan leda till att de ATMP vars främsta nytta är framtida besparingar av annan vård används i för liten utsträckning. För de ATMP där nyttan i stället är stora hälsovinst bedömer vi att problemet är mindre. Det finns en risk att regionerna tvekar att betala för en mycket dyr behandling vars huvudsakliga nytta inte är hälsovinst

utan kostnadsbesparingar långt i framtiden och som då kan tillfalla en annan region.

Vilken part, staten eller regionerna, som ansvarar för betalning för den etablerade behandlingen kan också påverka incitamenten för att använda ett nytt ATMP, och därför utgöra ett hinder för en rationell användning. I dagens struktur med parallella system för förmåns- respektive rekvisitionsläkemedel är det olika huvudmän som har finansieringsansvaret. Rekvisitionsläkemedel upphandlas och betalas av regionerna, medan läkemedel som förskrivs på recept och är inkluderade i läkemedelsförmånerna finansieras av staten via ett statsbidrag till regionerna (se avsnitt 1.3.5). Även detta kan riskera att leda till underanvändning av en ATMP som finansieras av regionerna som ett rekvisitionsläkemedel, vars främsta nytta är att den ersätter en dyr livslång behandling av ett förmånsläkemedel.

Ett fjärde institutionellt förhållande som kan leda till underanvändning av ATMP är begränsningar i möjligheterna att sluta avtal om betalningsmodeller som har potential att minska betalarens risk. Detta beskrivs mer i detalj i kapitel 8 och 9.

7.3 Vad har föreslagits av andra för att minska risken för över- och underanvändning?

7.3.1 Utfallsbaserade betalningsmodeller har föreslagits för att hantera både betalningsutmaningar och risk för icke kostnadseffektivitet

Det har i svensk och internationell litteratur föreslagits ett antal metoder för att hantera irreversibilitets- och budgetproblemet. Det mest förekommande förslaget är betalningsmodeller där betald summa betingas på faktiskt kliniskt utfall i kombination med att betalningen delas upp över ett antal år (ofta kallat annuitetsbetalning) (84) (85).

Towse och medförfattare diskuterar två olika varianter på betalningsmodeller. (86) Den första är betalning per år så länge som behandlingen fortfarande har effekt, *outcomes related payment*. Den andra är betalning per år så länge patienten lever, *amortization*. I den kommande diskussionen av betalningsmodeller i kapitel 8 och 9 benämner TLV båda dessa modeller som utfallsbaserade eftersom betalningen i båda fallen betingas på patientens kliniska utfall.

Towse med flera menar att modellen *outcomes related payment* kan skapa finansiell likvärdighet mellan ATMP och kontinuerlig behandling och därför kan lösa irreversibilitetsproblemet. (86) Anledningen till detta är att betalningen sker per år som läkemedlet ger effekt, till exempel så länge som patienten är symtomfri. Modellen ställer krav på att det går att mäta om läkemedlet fortfarande har effekt, vilket kan vara en utmaning. Modellen *amortization* har å sin sida fördelen att det är enkelt att mäta och konstatera huruvida patienten lever eller inte. Nackdelen är att det inte nödvändigtvis behöver vara en stark koppling mellan om patienten lever och hur bra effekt som behandlingen har, det vill säga vilken typ av hälsovinst som kostnadseffektiviteten bygger på. Vidare menar Towse med flera att om det inte är möjligt för företag och betalare att enas om en betalningsmodell som minskar

betalarens risk, bör betalaren kräva ett lägre pris för att minska den beslutsosäkerhet som betalningsmodellen annars hade hanterat; de skriver att köparen ska begära ett lägre pris för att ”köpa ut” beslutsosäkerheten som bättre evidens hade kunnat minska. Författarna poängterar också att justeringar av betalningsströmmen kan behöva göras för att hantera prisförändringar på behandlingsalternativet eller om andra behandlingar lanseras i framtiden. Detta påminner om den idé till adaptiv prissättning som förs fram i en rapport från Region Västerbotten (29).

I en rapport föreslår Persson med flera utfallsbaserade betalningsmodeller med annuitetsbetalning som en av lösningarna för att tillgängliggöra ATMP i en svensk kontext (77). Det är först och främst för behandling av inflödet av nya patienter ur små populationer som författarna lyfter fram dessa modeller som en lösning. De menar att detta minskar betalarens risk samtidigt som betalningen sprids ut över ett antal år och minskar budgetproblemet, det vill säga det minskar både irreversibilitets- och budgetproblemet.

7.3.2 Tidigare utredningar har föreslagit flexibla budgetar och lånekonstruktioner för att lindra budgetproblemet

Läkemedelsutredningen utredde huruvida det vore ändamålsenligt med en lagändring som gör det möjligt för regionerna att i deras ekonomiska redovisning bokföra botande läkemedelsbehandlingar som en investering, för att hantera det kommunala balanskravet. (47) Även om hela betalningen till företaget då sker i samband med behandling belastas regionens bokföringsmässiga resultat bara med en del av kostnaden varje år, den avskrivning som görs varje år. Det kommunala balanskravet innebär nämligen att kommuner och regioner ska gå med nollresultat. Utredningen ansåg dock att det inte fanns skäl att framföra ett sådant förslag, bland annat eftersom patienten inte kan betraktas som en investering, men de gjorde även bedömningen att betalning och finansiering av botande läkemedelsbehandlingar kan hanteras med dagens regler. Ett sätt som nämns är att åberopa så kallade synnerliga skäl för att ha en ekonomisk obalans, det vill säga ett negativt resultat i bokföringen.

Persson med flera föreslår i en rapport flexibla regionala budgetar som kan tillåta regionerna att gå med underskott under ett antal år, som en lösning för att möjliggöra behandling av de patienter som redan finns vid läkemedlets godkännande (prevalensen) (77). De menar även att hälso- och sjukvårdslån kan vara ett alternativ till annuitetsbetalning och flexibla budgetar, i de fall dessa förslag inte går att genomföra. Med ett sådant lån skulle företaget få hela betalningen i samband med att behandlingen ges, medan regionen gör en avbetalning till den som utfärdat lånet under flera år. Författarna hänvisar till Läkemedelsutredningen, där man konstaterar att en region kan tillåtas ha ekonomisk obalans under förutsättning att det skapas en plan för att hantera obalansen och att det finns synnerliga skäl, som nämndes ovan, vilket kan inkludera botande behandlingar.

TLV är skeptiska till dessa förslag på lösningar, mycket på grund av att förslagen tycks utgå från att budgetproblemet för ATMP är tillfälligt – då kan underskott och

lån möjligen motiveras. Men vi bedömer att problemet inte är tillfälligt, se vidare diskussion nedan.

7.3.3 Det finns argument både för och emot statligt finansieringsansvar ATMP kommer i regel att administreras i slutenvården av hälso- och sjukvårdspersonal och därmed hanteras som rekvisitionsläkemedel. Det är regionerna som har finansieringsansvaret för rekvisitionsläkemedel, som redan nämnts, till skillnad från förmånsläkemedel, som betalas via ett riktat statsbidrag till regionerna.

I debatten om budgetpåverkan från ATMP och hälso- och sjukvårdens betalningsförmåga anges ofta olika argument för en statlig (del-)finansiering av ATMP (29) (80) (77). Resonemanget nedan beskriver några av de teoretiska skäl som finns för och emot statlig finansiering. Detta ska inte ses som en fullständig genomgång – det finns ett flertal ytterligare argument både för och emot statlig finansiering. TLV tar inte heller ställning i frågan, men anser att den behöver utredas. Se också underlagsrapporten av (79).

Ett första argument utgår från budgetproblemet: om det utvecklas ATMP mot vanligare sjukdomar och det finns en befintlig patientstock som bör behandlas, och det därför finns ett behov av tillfälligt stora utgifter, så har staten bättre möjligheter att hantera detta än vad enskilda regioner har. Anledningen är att kostnaden är en mycket mindre del av statens budget än vad den är av en enskild regions budget. Staten har också bättre lånemöjligheter såväl som fler skatteinstrument att utnyttja (79).

Om staten anser att det av forsknings- eller näringspolitiska skäl är viktigt för Sverige med snabb och bred användning av ATMP, skulle ett statligt delansvar för finansiering också kunna vara ett sätt för staten att tillhandahålla resurserna och ge dessa frågor en prioritet. Regionerna har svårt att ta detta ansvar fullt ut.

Det finns också argument som är kopplade till de institutionella hinder som diskuterades ovan och som talar för statlig (del-)finansiering. Ett är skevheten i incitament på grund av dels att olika huvudmän har finansieringsansvaret för rekvisitions- och receptläkemedel, dels att finansieringsansvaret för rekvisitionsläkemedel är uppdelat på 21 regioner. Om ATMP betalas av regionen medan behandlingsalternativet är ett receptläkemedel som finansieras via statsbidrag kan det ge regionen incitament som leder till underanvändning. Och om det är den region som patienten bor i vid behandlingstillfället som betalar hela kostnaden, även om patienten skulle flytta till en annan region, kan även detta bidra till en underanvändning. Detta är även något som SKR lyfter i ett positionspapper från april 2021 (80). En statlig (del-)finansiering kan dämpa dessa effekter. Ett alternativ för att överbrygga detta hinder skulle kunna vara en samregional finansiering.

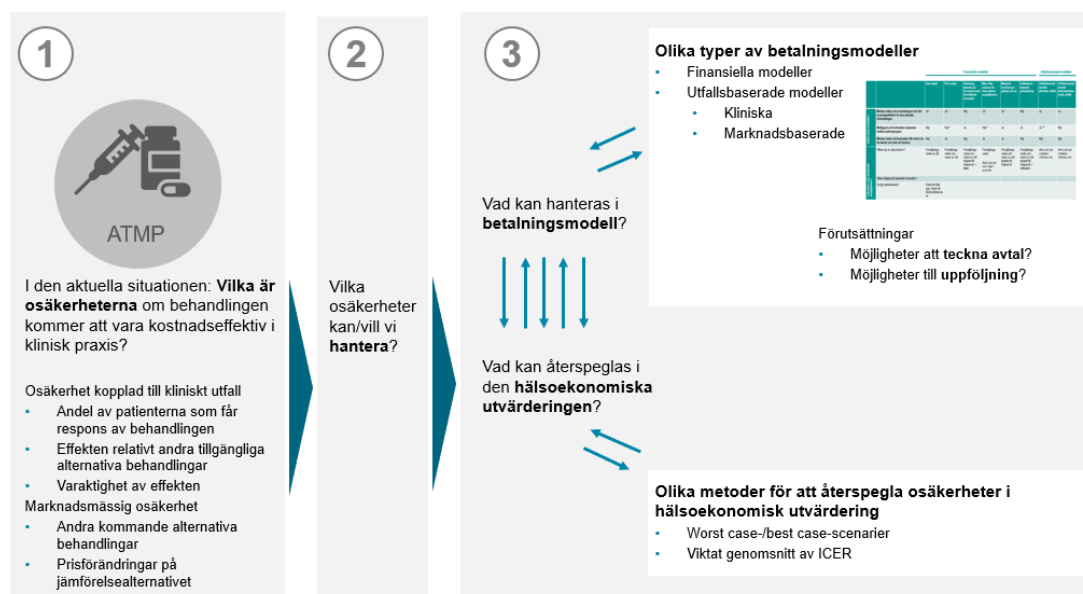
Det finns också argument som talar mot statlig finansiering. Ett argument är att det kan skapa felaktiga incitament vid val av behandling. Om valet av behandling står mellan en ATMP (som betalas av staten) och ett annat rekvisitionsläkemedel, kan regionerna styras till statligt finansierad ATMP-behandling i stället för att välja

billigare behandlingar. Detta kan leda till överanvändning av ATMP. Ett annat argument är att en statlig delfinansieringsmodell kan göra det svårare att uppnå terapeutisk priskonkurrens mellan ATMP och behandlingsalternativet om det är två olika finansiärer av dessa. Det är regionerna som förhandlar med företagen, och i en situation där regionerna inte betalar för ATMP minskar möjligheterna att förhandla fram lägre priser.

TLV anser att det finns starkare argument för statlig (del-)finansiering av ATMP än för andra rekvisitionsläkemedel. Detta på grund av irreversibilitets- och budgetproblemen. Vi menar därför att det finns skäl för en utredning av om staten bör ha ett delansvar för finansieringen av ATMP, alternativt en samregional finansieringslösning.

7.4 Betalningsmodeller och tydlig redovisning i hälsoekonomiska utvärderingar bör användas

TLV menar att betalningsmodeller, där man undviker engångsbetalningar som är lika stora för alla patienter och oavsett vad effekten blir, kan vara en del av lösningen för en rationell användning av ATMP. Detta kan kombineras med att låta de osäkerheter som inte hanteras med en betalningsmodell återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen. Figur 11 illustrerar hur de osäkerheter som hanteras i en betalningsmodell kan samspela med den hälsoekonomiska utvärderingen.



Figur 11. Utmaningar med ATMP. Osäkerheterna kan återspeglas i den hälsoekonomiska analysen och hanteras i betalningsmodeller

Att låta osäkerheterna avspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen

I avsnitt 6.3.1 gick vi igenom hur osäkerheterna kan återspeglas i den hälsoekonomiska utvärderingen. Där konstaterade vi bland annat att för att undvika över- eller underskattning av hälsovinster och kostnader i beräkningen är det viktigt att osäkerheten inte bara går åt ett håll. Den hälsoekonomiska beräkningen behöver göras så att faktisk realiserad kostnad per QALY, när den i framtiden kan

observeras, kan bli både högre och lägre än den som skattas vid introduktionen av läkemedlet. Det innebär att beräkningarna bör vara gjorda på ett sådant sätt att utfallet vid faktisk användning, om det avviker från vad som antagits i den initiala beräkningen, inte alltid leder till en högre kostnad per QALY. Om till exempel antagandet i den hälsoekonomiska analysen är livslång effekt går osäkerheten bara åt ett håll: den kan inte bli mer långvarig än så.

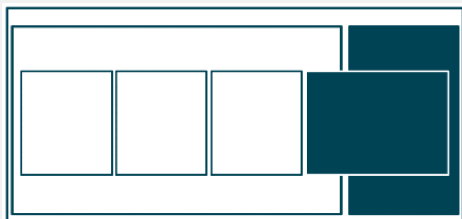
Diskussionen i kapitel 6 utmynnade i ett förslag att kostnaden per QALY i base-caset (grundberäkningen) ska återspegla sannolikheterna för *olika* utfall. Med en viss sannolikhet är varaktigheten av effekten lång respektive kort, och med en viss sannolikhet utvecklas bättre behandling i framtiden.

Betalningsmodeller som en del av lösningen för en rationell användning av ATMP

Beroende på situation, vilka osäkerheter som ska hanteras och vilka förutsättningarna är, kan betalningsmodeller ha olika stor relevans.

Kapitel 8 innehåller en genomgång av olika betalningsmodeller, vad de syftar till att lösa samt vilken användbarhet de har för ATMP. Där ges även en översikt av vad som krävs för att respektive modell ska kunna fylla sitt syfte. I kapitel 9 ges en fördjupning genom en fiktiv situation med olika betalningsmodeller som baseras på kliniska utfall.

8 Betalningsmodeller – vilka problem kan de lösa?



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- En betalningsmodell där betalningen för ett läkemedel inte är en konstant summa per förpackning utan varierar beroende på hälsoutfall, användningsområde, inköpt volym eller något annat, kan ha olika syften för betalaren. Beroende på utformning kan den hantera osäkerhet om kostnadseffektivitet, variation mellan olika patientgrupper i till exempel hälsovinst, eller stor budgeteffekt.
- Det finns idag flera utmaningar förknippade med implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller. En central utmaning är begränsningar i att observera och mäta de relevanta utfallen. En annan är otydlighet kring de faktiska möjligheterna för det offentliga att formulera avtal som är tillräckligt tydliga och inte lämnar utrymme för tolkningar om vilken betalning ett visst hälsoutfall ska leda till.
- Det finns exempel från andra länder på avtalslösningar som baserar sig på utfallsbaserade betalningsmodeller, men det är svårt att i nuläget bedöma i vilken utsträckning dessa varit framgångsrika. Det finns endast ett fåtal exempel på modeller med en långvarig uppföljning som hanterar den långsiktiga osäkerheten för betalaren.
- TLV:s bedömning är att utfallsbaserade betalningsmodeller med delbetalningar och förhållandevis lång uppföljningstid är den modell som har störst relevans för ATMP, och att den bör prövas på faktiska produkter under de kommande åren.

8.1 Vad är betalningsmodeller och vad syftar de till att hantera?

8.1.1 Betalningsmodeller syftar till att möjliggöra användning av ett läkemedel. Behovet av betalningsmodeller kan uppstå om betalaren (det offentliga) och läkemedelsföretaget inte är överens om vad som är en rimlig kostnad, utifrån aktuell kunskap om läkemedlets nytta. En överenskommelse mellan betalaren och företaget

om att göra behandlingen tillgänglig under bestämda villkor kan då möjliggöra användning av läkemedlet. En sådan överenskommelse, eller avtal, kan baseras på en betalningsmodell som gör att betalningen för ett läkemedel inte är en konstant summa per förpackning utan varierar beroende på hälsoutfall, användningsområde, inköpt volym eller annat. En enklare form av avtal är när betalaren och företaget kommer överens om en procentuell återbäring i form av en rak återbäring för kostnaden för läkemedlet.

En betalningsmodell kan ha olika syften för betalaren:

- hantera osäkerhet om kostnaden är rimlig i relation till hälsovinsten (begreppet kostnadseffektivitet används nedan)
- hantera variation mellan patientgrupper i hälsovinst eller dosering
- hantera risk att total utgift för regionen blir ohanterligt stor.

Att hantera osäkerhet om kostnadseffektivitet handlar om att minska risken för att man betalar en för hög kostnad för behandlingen i relation till realiserad hälsovinst i faktisk användning. Detta kan exempelvis vara fallet om effekten inte motsvarar förväntningarna, om andelen patienter som responderar på behandlingen blir lägre än förväntat eller om framtida kostnader och/eller framtida behandlingsalternativ förändras. Om risken är stor att faktisk användning inte blir kostnadseffektiv kan det leda till att betalaren inte använder läkemedlet.

I andra situationer kan det finnas ett behov av att hantera variation mellan olika patientgrupper. Om ett läkemedel ger olika stor hälsovinst vid olika indikationer är risken med ett enhetligt pris att användning vid indikationen med lägre hälsovinst inte är kostnadseffektiv. Genom att möjliggöra att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation till förväntad hälsovinst eller dosering kan användningen bli kostnadseffektiv i olika situationer. Detta kan i sin tur göra att patienter får tillgång till läkemedlet.

Genom att minska budgeteffekten kan en betalningsmodell minska risken för att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och därmed svår för betalaren att hantera. Betalaren behöver inte tveka om användning och patienterna får tillgång.

Företagen kan också ha nytta av att en betalningsmodell tillämpas genom att den möjliggör ett tidigt tillgängliggörande och därmed ger en intäkt, utöver att det ger en möjlighet att få ökad kunskap om effekten av läkemedlet i klinisk vardag. Eftersom överenskommelserna kan innehålla delar som inte är transparenta innebär de också en möjlighet till konfidentiella priser som inte påverkar referenspriserna i andra länder och möjliggör prisstrategier med differentierade priser mellan länder. Konfidentiella priser är något som företagen ofta ser som en förutsättning för att kunna erbjuda en lägre kostnad än den behandlingskostnad det officiella priset innebär.

I dagsläget är det regionerna som från det offentliga sida ingår avtal med läkemedelsföretaget. Staten är inte avtalspart. Eftersom ATMP i huvudsak kommer att

rekvireras inom hälso- och sjukvården kommer betalningsmodellerna och avtalen i första hand att användas inom ramen för offentliga upphandlingar.

8.1.2 Vilken betalningsmodell som är användbar är situationsberoende

I kapitel 7 redogjorde vi för några specifika utmaningar för att nå en kostnads-effektiv användning av ATMP samt på vilka sätt dessa utmaningar kan leda till såväl över- som underanvändning av dessa produkter. Vilken roll kan då betalningsmodeller ha i att överbrygga dessa hinder?

Det som bör avgöra valet av betalningsmodell är vilket huvudsakligt problem som ska lösas i den aktuella situationen. Är syftet att minska risken att användningen inte blir kostnadseffektiv när läkemedlet används i klinisk vardag? Är syftet att möjliggöra att kostnaden anpassas utifrån hur stor hälsovinst som kan förväntas i en viss patientgrupp? Eller är syftet att minska risken att total kostnad för betalaren blir större än förväntat och inte finansiellt hållbar?

Om det huvudsakliga syftet är att minska risken att användningen inte blir kostnadseffektiv behöver kunskap finnas om vilka osäkerheter som är mest uttalade och/eller mest angelägna att adressera med hjälp av modellen. Detta kan både vara osäkerheter om den framtida effekten hos patienterna eller om kommande marknadsförändringar, så som nya behandlingar eller förändrat pris på jämförelsealternativet.

Olika modeller kan kombineras om en modell enskilt inte kan lösa de mest uttalade utmaningen(arna). Tabell 2 ger en överblick över vad de olika modellerna kan hantera.

Tabell 2. Översikt över olika betalningsmodeller, vad de syftar till och förutsättningar för användning

	Finansiella modeller							Utfallsbaserade modeller			
	Rak rabatt	Pris-volyms	Betalning baserat på förväntat antal återstående levnadsår	Max årlig summa för hela patientpopulationen	Maximal kostnad per patient och år	Indikationsbaserad prissättning	Utfallsbaserad modell (kliniska utfall)	Utfallsbaserad modell (marknadsbaserade utfall)			
Syfte med modellen	Ja*	Ja**	Nej	Ja*	Ja*	Nej	Nej	Ja	Ja		
Minska risken att användningen inte blir kostnadseffektiv											Ja
Möjliggöra att kostnaden anpassas mellan patientgrupper	Nej	Nej**	Ja	Nej**	Ja	Ja	Ja	Ja***	Nej		Nej
Minska risken att total utgift för regionen blir större än förväntat och svår att hantera	Nej	Ja	Nej	Ja	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej		Nej
Påverkas faktiskt utfall?	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja	Ja		Ja

* Modellen minskar dock inte risken förknippad med att exempelvis effekten blir sämre än förväntad i faktisk användning

** I viss utsträckning (om man antar att de sjukaste får behandling först)

*** I teorin men svårt i praktiken

8.2 Finansiella modeller – kostnaden av läkemedlet beror inte på framtida utfall

Beroende på vilken finansiell modell som väljs kan syftet vara något av de tre som nämndes ovan. Nedan redogör vi för ett antal olika finansiella modeller, vilken utmaning de syftar till att hantera och vilken relevans de bedöms ha för att det ska vara möjligt att tillgängliggöra ATMP. Vi nämner även några av utmaningarna och möjligheterna för implementering. Vad gäller det senare vill vi poängtera att detta är en teoretisk genomgång och ingen fullständig analys av förutsättningarna, eftersom endast fåtalet av modellerna har prövats i en svensk kontext.

8.2.1 Rak återbäring

Denna överenskommelse innebär att företaget åtar sig att ge en återbäring på en viss procent av försäljningsvärdet. Storleken på återbäringsnivån brukar i regel vara sekretessbelagd. Det är denna modell som regionerna och företaget främst tillämpar i Sverige idag, för både förmånsläkemedel och rekvisitionsläkemedel.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Eftersom modellen sänker kostnaden för användning förbättras kostnadseffektiviteten. Det minskar beslutsosäkerheten och ökar möjligheterna för att patienterna får tillgång. Modellen minskar dock inte betalarens risk förknippad med att till exempel effekten i faktisk användning blir sämre än förväntat.

Modellen möjliggör inte att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation till förväntad hälsovinst eller dosering, eftersom nivån för den procentuella återbäringen är densamma oavsett hur många eller vilka patienter som får läkemedlet. Modellen minskar inte heller risken att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och svår för betalaren att hantera, eftersom det inte finns något maxbelopp eller någon pris-volymskomponent.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

Rak återbäring är enkel att implementera eftersom det endast är uppgifter om försäljningsvärde som behövs som uppföljning av modellen. Eftersom kostnaden per förpackning blir konstant är den även enkel att kommunicera till hälso- och sjukvården och att förstå effekterna av.

Bedöms modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och på vilket sätt?

Eftersom samma pris betalas oavsett vad effekten blir eller om det sker förändringar på marknaden hanterar modellen inte de osäkerheter som ofta är särskilt uttalade vid ATMP.

Om den procentuella återbäringen är tillräckligt stor minskar behovet av andra typer av betalningsmodeller. TLV:s bedömning är dock att betalaren i många fall inte kommer att nå en överenskommelse med företaget om en tillräckligt stor återbäring som gör andra betalningsmodeller som hanterar risker mer explicit överflödiga.

8.2.2 Pris-volym

En pris-volym-modell innebär att ett visst styckpris gäller upp till en viss försäljningsvolym. För försäljning över denna volym betalas ett lägre styckpris, oavsett vilka patienter som får behandlingen.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Modellen möjliggör under vissa omständigheter att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation till förväntad hälsovinst eller dosering. Tanken är att modellen ska bidra till styrning av användningen, så att de patienter som har störst behov eller störst effekt av läkemedlet ska få det i första hand. Betalningsmodellen kan därför öka möjligheten för att användningen blir kostnads-effektiv i situationer där det finns en subgrupp av patientpopulationen som har större nytta av behandlingen än andra: en högre kostnad accepteras för de som får störst hälsovinst. Om dessa får behandling först, när kostnaden är högre, blir det en lägre kostnad för de som får en mindre hälsovinst, vilket kan göra det kostnads-effektivt även för denna population. Men det är naturligtvis svårt att säkerställa att det i realiteten är de patienter som får störst hälsovinst som behandlas i första hand.

Modellen minskar inte betalarens risk förknippad med att till exempel effekten i faktisk användning blir sämre än förväntat.

Modellen kan i viss utsträckning minska risken för att total läkemedelsutgift för patientpopulationen blir större än förväntat och svår för betalaren att hantera. Men det förutsätter att priset sjunker brant med ökad volym.

En nackdel med modellen är den inlåsnings-effekt som den ger, i och med att ju större volymer som förskrivs desto lägre blir styckkostnaden. I en situation när det finns olika läkemedel att välja mellan från konkurrerande företag har betalaren med ett pris-volymavtal incitament att bara använda en av produkterna. Det kan ha en hämmande effekt på konkurrensen inom terapiområdet och leda till minskad pris-dynamik.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

För att modellen ska kunna tillämpas krävs, utöver försäljningsvärde för läkemedlet, även uppgifter om såld volym. Eftersom kostnaden för läkemedlet blir olika hög beroende på användning ställs något högre krav både vid kommunikation och uppföljning av modellen i hälso- och sjukvården jämfört med rak rabatt. Modellen gör även att det inte blir fullt ut förutsägbart hur mycket läkemedlet kommer att kosta per patient och hur budgeten kommer att påverkas. Dagens struktur med 21 regioner med separata budgetar genererar utmaningar för denna typ av volymbaserade överenskommelser avseende hur återbäringen ska delas upp mellan regionerna. I en situation där vissa regioner börjar använda läkemedlet tidigt och andra senare när en viss volym har uppnåtts – ska dessa regioner då få olika kostnader för läkemedlet?

Kan modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och på vilket sätt?

För ATMP förväntas denna modell ha endast begränsad relevans, åtminstone så länge som patientgrupperna är små. Om ATMP för en vanligare sjukdom lanseras kan denna modell potentiellt vara användbar.

8.2.3 Betalning baserat på åldersgruppens förväntade återstående levnadsår

Denna modell innebär att den kostnad som betalas för behandling varierar med patientens ålder: högre kostnad betalas för yngre patienter än för äldre. Kostnaden, som inte görs beroende av faktiskt hälsoutfall utan bestäms i förväg, blir därför olika för olika patientgrupper utifrån förväntad hälsovinst.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

En engångsbehandling med livslång effekt kommer av naturliga skäl att vara mer kostnadseffektiv för yngre än för äldre patienter, om priset är det samma. Genom att möjliggöra en anpassning av priset till olika åldersgrupper kan läkemedlet göras kostnadseffektivt oberoende av ålder och ge tillgänglighet för fler.

Modellen minskar inte betalarens risk förknippad med att till exempel effekten i faktisk användning blir sämre än förväntat. Modellen minskar inte heller risken att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och svår för betalaren att hantera. Modellen hanterar således inte risker kopplade till framtida kostnadseffektivitet och hanterar heller inte potentiellt stora kostnader med stor budgetpåverkan eller osäkerheter om framtida marknadsförändringar.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

Vid uppföljning av modellen krävs uppgifter om försäljningsvärde och såld volym av läkemedlet samt ålder för patienter som får läkemedlet. TLV ser en risk att en implementering av en konstruktion likt denna kommer att upplevas som komplicerad av regionerna, bland annat på grund av att det inte blir förutsägbart vad kostnaden kommer att bli.

Bedöms modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och på vilket sätt?

För en engångsbehandling med förväntad långvarig (livslång) effekt kan denna modell betyda att risken minskar för att personer med högre ålder inte får tillgång till behandlingen på grund av att de inte förväntas ha nytta av behandlingen under tillräckligt många år. Modellen bör därför kunna övervägas i en situation när patienter som lider av ett tillstånd varierar kraftigt i ålder och det idag inte finns någon effektiv kontinuerlig behandling.

8.2.4 Fast årlig summa för hela patientpopulationen oavsett använd volym och ingen – eller låg – styckkostnad ("Netflixmodellen")

Denna modell fungerar som en prenumeration för en hel patientpopulation, och innebär att betalaren och företaget kommer överens om en viss årlig summa och vad som ska ingå i denna summa.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Den huvudsakliga fördelen med denna modell är ur betalarens perspektiv att marginalkostnaden för att ge behandlingen till en patient blir låg. Detta innebär att betalaren har möjlighet att erbjuda behandlingen till alla patienter som kan ha nytta av den – både de som har stor nytta och de som har liten. En ytterligare styrka med modellen är att den eliminerar betalarens risk för att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat.

Modellen möjliggör dock inte att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation till förväntad hälsovinst. Å andra sidan löser modellen problemet med att en behandling ofta kan vara för dyr för vissa patientgrupper genom att styckpriset är lågt för alla.

Modellen minskar inte betalarens risk förknippad med att till exempel effekten i faktisk användning blir sämre än förväntat. Den fasta summan är baserad på en viss förväntad hälsovinst, och blir den mindre än vad som antagits i faktisk användning är inte läkemedlet kostnadseffektivt. En ny typ av risk tillkommer också, att färre personer än förväntat använder läkemedlet. Då slås den fasta summan ut på färre personer och genomsnittlig kostnad per patient blir hög. Det kan leda till att användningen totalt sett inte är kostnadseffektiv.

Denna modell kan även konstrueras på ett sätt så att kostnader förknippade med behandlingen – såsom diagnostik, annan behandling och uppföljning – inkluderas i den fasta summan, utöver kostnaderna för själva behandlingen. Beroende på hur överenskommelsen ser ut kan därför osäkerheter kring vilka kostnader som tillkommer minska. Detta kan även vara kostnader som tillkommer om effekten upphör, exempelvis annan läkemedelsbehandling. Om det dessutom ingår flera olika behandlingar i ett sådant paketet kan även osäkerheter kring vilken av dessa behandlingar (eller vilken kombination av behandlingar) som är mest kostnadseffektiv för den enskilda patienten minska.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

Modellen är enkel att följa upp om det bara är läkemedelskostnaden som ingår i den fasta summan. Om paketet ska inkludera kostnader förknippade med behandlingen behöver uppgifter om dessa registreras löpande. Om paketet ska inkludera samtliga patienter med en viss diagnos behöver även uppgifter om detta registreras. Modellen förutsätter således att det finns möjlighet till viss uppföljning, vilket bidrar till en ökad komplexitet vid implementering.

En fördel med modellen, ur regionernas perspektiv, är dock att den är enkel att kommunicera till hälso- och sjukvården och förstå effekterna av, och den ger en förutsägbarhet kring vad kostnaden för behandlingen kommer att bli. Den utmaning som beskrevs ovan för pris-volym-modellen och som berör rättviseaspekter mellan regioner när dessa tecknar egna avtal, skapar utmaningar även i denna modell.

Bedöms modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och på vilket sätt?

Några karakteristika hos ATMP gör att modellen kan vara ändamålsenlig i vissa fall. Osäkerheterna kopplade till varaktighet av effekt kan hanteras om kostnaderna för en kompletterande behandling ingår i den avtalade fasta summan. En snabb utveckling inom screening och gendiagnostik gör att fler patienter kan komma att upptäckas tidigare och därmed bli aktuella för behandling, och en modell där risken för denna budgeteffekt delas kan minska osäkerheterna för betalaren.

Vad som talar emot denna modell är att ”produktionskostnaden” för att ge en ATMP ofta är förhållandevis hög. Om det låga styckpriset är lägre än produktionskostnaden minskar företagets vinst för varje ytterligare patient som behandlas.

8.2.5 Maximal kostnad per patient och år

Denna betalningsmodell innebär att betalare och företag kommer överens om en maximal kostnad per år per patient. Om konsumtionen eller kostnaden överstiger denna nivå förser företaget patienten med läkemedlet utan kostnad.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Modellen möjliggör att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation till dosering och behandlingstid. Därmed är den lämplig för läkemedel som doseras baserat på kroppsvikt, och kostnaden riskerar att bli väldigt hög för tyngre personer. Den är också lämplig om det finns osäkerhet om hur länge en behandling kommer att pågå.

Modellen minskar inte betalarens risk förknippad med att effekten i faktisk användning blir sämre än förväntat. Modellen minskar dock i någon utsträckning risken att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och ohanterlig. Risken utesluts dock inte helt och hållet, eftersom ju fler patienter som behandlas desto högre blir kostnaden.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

Vid uppföljning av modellen krävs uppgifter om såld volym av läkemedlet samt vilka patienter som har fått läkemedlet. Modellen ger en förutsägbarhet av vad kostnaden kommer att bli för varje patient, vilket underlättar kommunikation i hälso- och sjukvården. Dagens struktur med 21 regioner med egna budgetar och egna avtal medför även för denna modell vissa administrativa utmaningar och väcker frågor om rättviseaspekter.

Kan modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och på vilket sätt?

Det är tveksamt vilken användbarhet som denna typ av modell har för ATMP. Med tanke på behandlingens karakteristika kommer det sällan att finnas osäkerheter kring mängden av använt läkemedel per patient under ett år. Däremot är den intressant om den maximala kostnaden kan sträckas ut över fler år, och patienten vid behov – och om det är medicinskt möjligt – kan få ytterligare en behandling kostnadsfritt.

8.2.6 Indikationsbaserad prissättning

Olika pris beroende på indikation, det vill säga indikationsbaserad prissättning, kan motiveras när kostnadseffektiviteten varierar beroende på vilket tillstånd eller vilket stadium av en sjukdom läkemedlet används. Ofta handlar det om en situation när ett läkemedel redan är godkänt och subventionerat för en indikation och sedan blir godkänt för en andra indikation där hälsovinsten är mindre. Priset måste då också vara lägre för att användningen ska vara kostnadseffektiv och patienterna ska få tillgång. Se också diskussionen om kombinationsbehandlingar i avsnitt 4.4.

Det finns olika sätt att implementera modellen. Om det finns information om för vilken indikation ett läkemedel används, och det finns lagliga och praktiska möjligheter för övrigt, kan strikt indikationsbaserad prissättning tillämpas. Om det inte är möjligt är en variant med viktning möjlig: priset för all användning justeras när en ny indikation godkänns. Viktningen kan vara baserad på förväntad sjukdomsprevalens eller marknadsandel för de olika indikationerna.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Syftet med modellen är att möjliggöra att kostnaden per förpackning varierar mellan patientgrupper i relation hälsovinst. Det ökar tillgängligheten.

Modellen minskar inte betalarens risk förknippad med att effekten i faktisk användning kan bli sämre än förväntat. Modellen hanterar inte heller risken att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och ohanterlig.

Kan modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och varför?

De flesta ATMP kommer inledningsvis sannolikt bara att ha en indikation och är då inte aktuella för ren indikationsbaserad prissättning. Det finns dock undantag, till exempel har CAR-T-läkemedlet Kymriah flera indikationer.

Om begreppet indikationsbaserad däremot vidgas och avser att priset i allmänhet ska kunna variera med förväntad hälsovinst – inte bara utifrån indikation utan också utifrån andra förhållande – kan en sådan modell förbättra tillgängligheten och vara användbar för ATMP. Modellen där priset varierar med ålder, som diskuterades ovan, är ett exempel på tillämpning.

8.2.7 Coverage with evidence development

I vissa fall kan betalaren villkora betalningen till ytterligare evidens efter en viss tidsperiod. Företaget kan exempelvis krävas på mer data för att subventionen till nuvarande pris ska fortsätta gälla efter till exempel fem år, vilket kan kräva antingen data från i kliniska prövningar eller data från användning i klinisk vardag (RWD). Detta brukar benämnas *coverage with evidence development*, CED. Dessa modeller kan beskrivas som likvärdiga med de uppföljningsvillkor som TLV ibland lägger på sina subventionsbeslut.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Genom att säkerställa fortsatt uppföljning av läkemedlet hanterar CED osäkerheter i klinisk effekt för framtida patienter som kan bli aktuella för behandling, och mins-

kar på så sätt betalarens risk att behandlingen används under lång tid trots att den inte är kostnadseffektiv.

CED betraktas i vissa sammanhang som utfallsbaserade betalningsmodeller. En viktig skillnad mellan det som i denna rapport benämns som utfallsbaserade betalningsmodeller och CED är dock att den senare endast hanterar osäkerheter i klinisk effekt för framtida patienter, det vill säga inte för de patientgrupper som nu får behandling. Utfallsbaserade modeller minskar osäkerheter huruvida den behandling som ges idag kommer att visa sig vara kostnadseffektiv.

CED-modellen sänker inte heller kostnaden för de behandlingar som ges idag och minskar därmed inte budgeteffekten. Den ger därför inte hälso- och sjukvården utrymme att behandla fler patienter.

Kan modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och varför?

Betalaren behöver minska risken att kostnaden i förhållande till hälsovinst för de patienter som behandlas idag blir orimlig på lång sikt. Annars kan tillgängligheten påverkas. Modellen minskar inte den risken. Modellen minskar inte heller budgeteffekten.

CED minskar därmed inte de osäkerheter som är uttalade i ATMP i någon nämnvärd utsträckning och bedöms ha begränsad relevans för dessa läkemedel.

8.3 Modeller baserade på kliniskt utfall

8.3.1 Modeller som är baserade på kliniskt utfall låter kostnaden variera med vad effekten blir

Med utfallsbaserad betalningsmodell avser vi i detta arbete en modell där kostnaden för läkemedlet blir beroende av vilken hälsovinst som läkemedlet ger. Hälsovinsten uppskattas med hjälp av ett visst förutbestämt utfall.

På vilket sätt kan modellen bidra till att läkemedlet tillgängliggörs?

Syftet med en utfallsbaserad modell är att hantera risken för att behandlingen inte kommer att vara kostnadseffektiv när den används i klinisk vardag, eller hantera variation mellan patientgrupper i hälsovinst. Att betalningen blir i proportion till uppvisande av en viss överenskommen effekt, gör att betalarens risk minskar vilket i sin tur ökar sannolikheten för tillgänglighet för behandlingen.

Modellen hanterar dock inte risken att total kostnad för patientpopulationen blir större än förväntat och ohanterlig.

Vilka är de praktiska möjligheterna och utmaningarna vid implementering av modellen?

Utfallsbaserade överenskommelser förutsätter att betalaren och företagen kommer överens om vilket eller vilka utfallsmått som ska användas, hur de ska mätas och hur ofta. Effekten av behandlingen (utfallet) kan uppvisas av företagen eller betalaren, på grupp eller individnivå, via experimentella studier eller observationsstudier.

I avsnitt 8.6 går vi igenom några av förutsättningarna vid val av utfallsmått och uppföljning och i kapitel 9 gör vi en fördjupning av detta resonemang med hjälp av några exempel.

Bedöms modellen vara användbar vid tillgängliggörande av ATMP och varför?

Modellen har potential att vara särskilt användbar för ATMP på grund av den stora osäkerheten om framför allt effekt på lång sikt.

Som nämdes i avsnitt 7.3.1 så har det i tidigare publikationer föreslagits att betalningen för ATMP kan göras med en utfallsbaserad modell som kombineras med att betalningen kan delas upp över ett antal år, en så kallad annuitetsbetalning. Detta sägs minska både betalarens risk – att effekten blir sämre än förväntat – och budgetproblemet (77). Att budgetproblemet skulle minska stämmer dock inte i alla situationer. Snarast kan i stället budgetproblemet öka om riskminskning innebär att hälso- och sjukvården väljer att erbjuda fler patienter behandling trots begränsad kunskap om effekten. Eftersom utfallsbaserade betalningsmodeller inte ger någon lättnad i budgetpåverkan för regionerna – om alla behandlingar uppfyller förväntningarna kommer regionerna att betala fullt pris för alla – kan regionerna ändå göra bedömningen att de inte har finansiellt utrymme att erbjuda patienterna behandlingen.

Sammanfattningsvis är utfallsbaserade modeller med delbetalningar användbara för att minska betalarens risk att faktisk hälsovinst inte blir tillräckligt stor för att motivera kostnaden. Men modellen minskar inte budgetproblemet.

8.3.2 Olika metoder för att samla in data till kliniska utfall – från klinisk praxis eller från klinisk prövning?

Det finns olika varianter på vilka data som utfallet kan baseras på:

- Data från klinisk praxis:
 - på individnivå, det vill säga att betalningen för en patients behandling beror av utfallet för just den patienten
 - på populationsnivå, det vill säga att betalningen för en patients behandling beror av genomsnittligt utfall i svensk klinisk vardag för rätt patientkategori
- Data från klinisk prövning: betalningen för en patients behandling beror av resultat i klinisk prövning (inte nödvändigtvis utförd i Sverige).

Vilken variant som är mest lämplig och möjlig kommer att vara situationsberoende. Nedan presenteras en genomgång av olika för- och nackdelar med respektive metod.

Betalningsmodeller baserade på medicinska utfall i svensk klinisk praxis

Betalningsmodeller som baserar sig på data från användning i klinisk vardag (real world data, RWD) innebär att betalningen korrelerar med det faktiska kliniska utfallet. Denna modell hanterar därför eventuella osäkerheter i antaganden och extrapoleringar från den kliniska prövningen. Den hanterar även andra osäkerheter som genereras av skillnader mellan klinisk vardag och klinisk prövning, exempelvis

vilka patientgrupper som får läkemedlet och hur administreringen av läkemedlet går till.

En av nackdelarna med denna variant kan vara att det är administrativt krävande och därmed medför stora transaktionskostnader. Detta är i synnerhet fallet när insamling av data för utfallsmått kräver extra insatser. Om det är hälso- och sjukvården som ska ansvara för insamling av data faller dessa kostnader på regionerna, det vill säga betalaren. Betalaren behöver då incitament för att ta på sig kostnaderna, exempelvis genom att dessa kostnader bakas in i betalningsmodellen. Det tillkommer även en risk att vissa patienter inte kan eller vill följas upp. Ytterligare en nackdel är att data endast kommer att genereras för en relativt kort tidsperiod i förhållande till den period som hälsovinster förväntas; med en uppföljningsperiod som sträcker sig över till exempel fem år kommer endast de utfall som hinner inträffa inom de första fem åren att kunna fångas upp i betalningsmodellen (se dock fortsatt diskussion i avsnitt 9.3).

Vilka för- och nackdelar finns då för uppföljning på individnivå jämfört med populationsnivå om den ska ske i svensk klinisk praxis?

Eftersom regionerna kan sprida risker över många individer är en reducering av risken att läkemedlet inte är kostnadseffektivt för *genomsnittspatienten* det som har störst betydelse för regionerna. Med andra ord: en region behöver inte betala rätt summa för varje enskild patient, utan det räcker med att det är rätt i genomsnitt. Detta talar för att betalningen lika gärna kan baseras på en mätning på populationsnivå (genomsnittlig effekt) som på individnivå. Betalning utifrån populationsnivå borde också göra datainsamlingen betydligt lättare, eftersom det inte behövs en totalundersökning där alla patienter måste följas upp, utan ett representativt urval i stället kan göras.

Om en region bara har någon eller några enstaka patienter finns dock fördelar med individbaserad uppföljning. En betalningsmodell som innebär att kostnaden i genomsnitt motsvarar faktisk effekt kommer då inte att kunna kompensera den region som behandlar en patient som får ett utfall som är sämre än genomsnittet. I teorin kan detta innebära att regionen anser risken för stor och därför inte ger tillgång till behandlingen. Slutsatsen är att ju mindre patientpopulationen är i en region, desto bättre ter sig utfallsbaserade betalningsmodeller på individnivå i klinisk praxis: om en region bara har ett fåtal patienter så är det viktigare att de vet att för dessa patienter kommer kostnaden att stå i rimlig proportion till hur stor den faktiska hälsovinsten blir på lång sikt.

Betalningsmodeller baserade på data från klinisk prövning

Utfallsbaserade modeller kan även baseras på data från kliniska prövningar, exempelvis i uppföljningsstudier.

Vad talar för denna modell framför en modell som bygger på data från svensk klinisk praxis? En fördel är att de kliniska prövningarna ofta ligger före tidsmässigt jämfört med den data som samlas in från användningen i klinisk praxis. Den prövning som ligger till grund för att ett läkemedel godkänns för försäljning

fortsätter ofta och ligger då kanske mer än två till tre år före. Trots att uppföljningstiden i den utfallsbaserade betalningsmodellen bara är till exempel fem år kan betalningen då betingas på utfall minst sju till åtta år efter att behandling har skett. En annan fördel är att man kringgår problemet med insamling av data från användningen och att i avtalet definiera exakt hur ett utfall ska mätas, eftersom detta redan är definierat i protokollet för den kliniska prövningen. En sådan modell möjliggör alltså användning av mer specifika utfallsmått som normalt inte genereras i klinisk vardag. I dagsläget är det svårt att tillämpa betalningsmodeller baserade på utfall i klinisk vardag på grund av att det inte finns tillgång till rätt data.

En av nackdelarna med denna modell är att studiepopulationen inte nödvändigtvis överensstämmer helt med de patienter som behandlas i svensk klinisk vardag. Skillnader mellan prövning och praxis är välkända och har lett till ansträngningar att göra fler studier av effekt i klinisk praxis (87). Hur stort denna differens är varierar och måste bedömas från fall till fall.

En annan nackdel är att uppföljningen blir beroende av hur företaget har valt att lägga upp den kliniska prövningen. Exempelvis genererar en enkelarmad studie inte någon ytterligare information kring den relativa behandlingseffekten av läkemedlet, oavsett hur lång uppföljningstiden är. Betalaren har även begränsat inflytande över vilka utfallsmått som följs upp och hur uppföljningen genomförs. Ytterligare en nackdel är att det även tillkommer osäkerheter i vad som händer om en studie avbryts i förtid.

8.4 I en marknadsbaserad utfallsmodell varierar kostnaden utifrån framtida marknadssituation

En annan typ av utfall som betalning kan betingas på är framtida händelser på marknaden.

Vilket utfallsmått som det skulle vara ändamålsenligt att basera en sådan betalningsmodell på beror på vad som förväntas hända framöver på det aktuella området. Om introduktion av nya billigare eller mer effektiva behandlingsalternativ förväntas i närtid skulle betalningen för den ATMP som man överväger att använda idag kunna kopplas till vad som visar sig bli priset för den nya behandlingen. Om det i stället är en situation där det kan bli aktuellt för hälso- och sjukvården att erbjuda patienter behandlingen på ett alternativt sätt till en (avsevärt) lägre kostnad, kan avtalet villkoras till kostnaden för detta. Detta kan likaså göras om det finns en indikation om att priset för behandlingen kan komma att sjunka.

I en situation där betalaren tvekar att använda en ny ATMP på grund av att det kan komma ett mer kostnadseffektivt alternativ om några år, kan en modell likt denna minska betalarens tveksamhet och bidra till användning av den ATMP som finns tillgänglig. Sådana betalningsmodeller kan därför vara viktiga för alla parter: för betalaren, så att risken minskar och de därmed törs använda ATMP, för patienten, för att få tillgång, och för företaget, för att få försäljning.

Modellen kräver dock möjlighet till systematisk uppföljning av marknadsutveckling och utvärdering av nya läkemedel. Det som i praktiken kommer att sätta gränser är restriktioner i form av avtalslängd och avtalskostnader som gör att det inte går att specificera eller komma överens om vad som ska ske vid framtida marknadshändelser.

I en av underlagsrapporterna till detta projekt diskuteras marknadsosäkerhet utförligt (79).

8.5 Delbetalning löser ej budgetproblemet men är en viktig del av en utfallsbaserad modell

Delbetalning innebär att kostnaden för en patients behandling delas upp över ett antal år, till exempel fem år. Delbetalning lyfts i olika sammanhang fram som en möjlig lösning på regionernas budgetproblem (77). TLV har dock svårt att se att delbetalning minskar budgetproblemet mer än marginellt, eftersom det sker ett kontinuerligt tillflöde av patienter. Om regionen har behandlat patienter under fyra års tid så kommer de år 4 att delbetala för alla patienter som påbörjade behandling under år 1–4. En ren delbetalning, som inte är villkorad till ett visst utfall, leder således ofta till samma årliga utgift för betalaren som en engångsbetalning, när produkten har funnits på marknaden ett antal år. För att förtydliga: den nytta som en privatperson kan ha av avbetalning när man köper en bil finns inte för en offentlig aktör som köper en bil i månaden under flera års tid.

Om hela prevalensen av en ej ovanlig sjukdom ska behandlas på mycket kort tid, till exempel ett år, kan delbetalning minska regionernas utgifter för detta läkemedel detta år. Men, för det första, bedömer vi att det inte kommer att vara en vanlig situation att sjukvården väljer att behandla hela prevalensen under så kort tid, bland annat på grund av personal- och kapacitetsbrist vid utförandet. Om hela prevalensen i stället behandlas under fyra år och betalningen för varje patients behandling sprids ut över tre år, minskar inte delbetalningen regionernas årliga utgifter särskilt mycket. För det andra är det inte bara en enda ATMP som ska introduceras i sjukvården, utan det kommer förmodligen att lanseras ATMP kontinuerligt under ett antal år. Att skjuta på betalningen av de första ATMP som lanseras tjänar inte mycket till om det kommer fler kostsamma i framtiden när regionernas budgetsituation är lika ansträngd.

För att sammanfatta så kan delbetalning minska budgetproblemet om man bedömer att det under ganska få år framöver kommer att vara en ”puckel” där flera dyra ATMP ska ges till stora patientgrupper, men att budgettrycket minskar därefter. TLV bedömer dock att detta inte kommer att vara den faktiska situationen, och då minskar inte delbetalning budgetproblemet. TLV ser dock att delbetalning tillsammans med utfallsbaserad lösning är en del av lösningen för att minska irreversibilitetsproblemet, så att betalaren inte behöver ta en så stor risk som är fallet med engångsbetalning.

Ett alternativ till delbetalning i detta sammanhang är återbetalning: hela betalningen sker vid behandlingstillfället, men företaget betalar tillbaka hela eller delar

av summan i framtiden om utfallet inte blir som förväntat. TLV bedömer dock det som mer riskfyllt för betalaren, eftersom det finns en risk att företaget inte längre existerar när tidpunkten för återbetalning inträffar. Ett resonemang om detta återfinns i en av våra underlagsrapporter (79).

8.6 Betalningsmodeller förutsätter möjligheter att teckna avtal och följa upp dessa

Vi kommer i denna del att fokusera på två viktiga förutsättningar för betalningsmodeller i en svensk kontext: tecknande av avtal och uppföljning.

Flera av de betalningsmodeller som beskrivits ovan kräver överenskommelser som går ut på att det sker betalningsströmmar efter att ”köpet” av läkemedlet har skett och patienten har fått behandlingen – när det är känt hur stor användningen av produkten blev eller vad effekten av användningen blev. För att reglera dessa betalningsströmmar krävs en kontraktslösning mellan läkemedelsföretagen och betalaren (i dagsläget regionerna). Möjligheterna till betalningsmodeller blir således beroende av vilka förutsättningar betalaren och läkemedelsföretagen har att förhandla fram tillräckligt tydliga avtal som beaktar alla osäkra aspekter, inklusive de långsiktiga förutsättningarna, så att det inte råder någon tveksamhet kring vad parterna kommit överens om.

En annan viktig aspekt gäller möjligheterna till uppföljning: för att i efterhand kunna reglera betalningen behöver vi veta hur användningen har sett ut och vad hälsoutfallet blev. Vilka är möjligheterna att identifiera, samla in och analysera data för de utfall som är viktiga för patienten och som betalningen bör baseras på? Möjligheterna till uppföljning styr vilka utfallsmått vi kan sätta och därmed vilka utfallsbaserade modeller vi kan konstruera.

Dessa två aspekter är de som TLV bedömer får mest betydande konsekvenser ur ett hälsoekonomiskt perspektiv och därmed påverkar möjligheterna till att nå en avtalslösning. Vi vill poängtera att det finns ett flertal andra utmaningar av både praktisk och principiell karaktär som inte berörs här.

8.6.1 Vilka är möjligheterna för avtalslösningar mellan den offentliga sektorn och läkemedelsföretagen?

Köp av rekvisitionsläkemedel sker via offentlig upphandling

ATMP kommer i regel att administreras inom slutenvården och därmed förskrivs på rekvisition och upphandlas av regionerna. Den offentliga sektorns köp, bland annat av läkemedel, sker i huvudsak genom en offentlig upphandling. (88) Upphandlingen regleras av lagen (2016:1145) om offentlig upphandling (LOU). Regelverket syftar till att säkerställa konkurrens och att offentliga medel används så effektivt som möjligt, och gäller både myndigheter och regioner.

Ett vanligt upphandlingskontrakt avser en eller flera faktiska anskaffningar. Enligt LOU har den upphandlande myndigheten emellertid även möjlighet att ingå så kallade *ramavtal*; enligt 1 kap. 20 § LOU ett avtal som ingås mellan en eller flera

upphandlande myndigheter och en eller flera leverantörer i syfte att fastställa villkoren i kontrakt som senare ska tilldelas under en given tidsperiod. Genom ramavtal kan den upphandlande myndigheten alltså tilldela kontrakt för en viss vara eller tjänst när behov uppstår. För läkemedel betyder detta rent praktiskt att regionerna inte upphandlar en viss mängd av produkten, utan att mängden avropas från det som har upphandlats i takt med att regionerna ser behov av det. För nya läkemedel som omfattas av patentskydd och det därmed endast finns ett läkemedelsföretag (leverantör) som tillhandahåller produkten får den upphandlande myndigheten enligt 6 kap. 14 § LOU använda ett så kallat *förhandlat förfarande* utan föregående annonsering. Sådant förfarande får dock användas endast om det inte finns något rimligt alternativ och avsaknaden av konkurrens inte beror på en konstruerad avgränsning av förutsättningarna för upphandlingen.

Ett ramavtal får enligt 7 kap. 2 § LOU endast löpa under längre tid än fyra år om det finns särskilda skäl. I förarbetena anges som särskilt skäl att en leverantör måste förfoga över utrustning som har längre avskrivningstid än fyra år och som måste vara tillgänglig när som helst under ramavtalets hela löptid.¹³ Ett särskilt skäl för en längre löptid än fyra år skulle kunna vara att omfattade investeringar krävs, exempelvis genom uppbyggnad av behandlingscentra eller införskaffande av viss utrustning. *Kontrakt* som grundas på ett ramavtal måste delas ut innan ramavtalet löper ut. Löptiden för det enskilda kontraktet behöver dock inte sammanfalla med löptiden för ramavtalet utan kan i förekommande fall vara kortare eller längre, till exempel med beaktande av den tid som behövs för fullgörande när underhåll av utrustning med en ekonomisk livslängd på mer än fyra år ingår eller när det behövs omfattande utbildning av personal för att fullgöra kontraktet.¹⁴

Det bör emellertid stå parterna fritt att enligt allmänna avtalsrättsliga principer reglera rättigheter och skyldigheter som har betydelse även efter avtalstidens utgång, exempelvis att någon av parterna ska inkomma med uppföljningsdata. Hur sådana avtal bör utformas för ATMP och vilka rättigheter och skyldigheter de kan innehålla behöver dock analyseras ytterligare.

Regionernas praktiska förutsättningar vid långa avtals- och uppföljningstider

Ovan har vi övergripande beskrivit den offentliga sektorns förutsättningar att teckna avtal enligt LOU. För att ytterligare kunna bedöma vilka avtal som är möjliga behöver hänsyn även tas till de praktiska förutsättningarna.

Regionerna har uppgett till TLV att ett antal aspekter behöver beaktas för att de ska kunna göra en bedömning av vad de faktiska möjligheterna är och vilka avtalslösningar som är lämpliga utifrån deras perspektiv. Ett exempel är möjligheten att hitta och enas om avtalsskrivningar som är tillräckligt tydliga och inte ger utrymme för olika tolkningar för läkemedelsföretaget och betalaren. Detta är nära kopplat till möjligheterna till uppföljning. En säkerhet kring vilket utfall som ska betraktas som

¹³ Prop. 2015/16:195, s. 1008 f. och skäl 62 första och andra stycket, direktiv 2014/24/EU av den 26 februari 2014 om offentlig upphandling och om upphävande av direktiv 2004/18/EG.

¹⁴ Ibid., s. 1009.

en lyckad behandling, i kombination med att det finns robusta metoder för att mäta och bedöma detta utfall, ger en trygghet i avtalet.

Även frågan om hur den framtida marknaden ser ut för terapiområdet bör enligt regionerna beaktas. Vilken forskning och utveckling pågår inom det aktuella området? Vilken metodutveckling sker för dessa behandlingar? Med en snabb utveckling kan det bli aktuellt för hälso- och sjukvården att erbjuda lika bra eller bättre behandlingar till patienter genom andra metoder. När parter ingår avtal är huvudregeln att vardera parten står risken för framtida händelseförlopp. Det kan vara svårt för avtalsparterna att förutse händelseutvecklingen över tid och därmed svårt att i avtalstexten ta höjd för olika omständigheter som kan uppkomma, även om parterna i vissa situationer har rätt att omförhandla. Detta kan vara särskilt komplicerat vid långa avtal och i situationer där parterna avtalat om förhållanden som ska gälla även efter att avtalet upphört att gälla.

Ytterligare en aspekt som regionerna tar upp är vad som skyddas av sekretess och hur länge. Som vi redan konstaterat är det ett viktigt ingångsvärde för företagen att det finns en möjlighet att sekretessbelägga information om innehållet i avtalet. Enligt 19 kap 3 § OSL gäller en absolut sekretess under upphandlingsprocessen. Därefter kan sekretess enligt 31 kap. 16 § OSL gälla för vissa uppgifter, däribland priset, om ett företag ingår i affärsförbindelse med en myndighet på det sätt som sker vid en offentlig upphandling, om det av särskild anledning kan antas att företaget lider skada om uppgiften röjs. Sekretesskyddet gäller dock endast under en viss tid. Regionerna föredrar offentliga priser och ser flera utmaningar och problem med företagens önskemål om sekretessbelagda återbäringsnivåer och priser för läkemedlen. De uttrycker även att denna problematik blir mer uttalad i situationer med långa avtal.

Regionerna har några vägledande principer för avtalsrelationer med företagen

Som beskrevs i avsnitt 1.3.4 agerar regionerna gemensamt för att ta fram villkor och pris för läkemedel som är aktuella för nationell samverkan. Det finns inom regionerna dock inte någon gemensamt framtagna hållning för vilka principer som bör ligga till grund för de avvägningar som beskrivs ovan. Tidigare erfarenheter har även visat att det finns skillnader mellan regionerna i tillämpningen av reglerna kring god ekonomisk hushållning och i beslut om prioriteringar (89). Dessa skillnader kan vara en utmaning i situationer som förutsätter nationell samverkan och enighet.

Regionerna har, baserat på de senaste årens erfarenheter från gemensam förhandling och tecknande och uppföljning av avtal, identifierat ett antal förutsättningar och principer som har varit vägledande i detta arbete och vilka TLV har tagit del av. En av principerna är att betalningslösningen och avtalet ska kunna fungera i och kunna accepteras av samtliga regioner – oberoende av regionens storlek och vilken kunskap och kapacitet som finns att tillgå, exempelvis inom uppföljning. En annan princip är att avtalets innebörd ska vara logisk och enkel att förstå och kommunicera till berörda inom regionerna. Detta kan bland annat innebära att avtalet gäller all användning för aktuell patientgrupp och att det överensstämmer med gällande terapirekommendationer. En tredje princip berör

uppföljningen av avtal. Vid behov av särskilda uppföljningsdata för avtalskonstruktioner eller betalningslösningar bör dessa bygga på registrering som redan görs och finns tillgänglig med hög täckningsgrad och kvalitet.

En fråga av central betydelse för regionerna är transparens i både processen för framtagande av avtal och innehållet i dessa. Regionerna uttrycker det som angeläget att så stora delar som möjligt av huvudprinciperna i avtalen är transparenta, i synnerhet vid avtalslösningar som innehåller ett större mått av komplexitet.

Som vi redan har konstaterat skapar ATMP utmaningar för regionerna. Detta är bakgrunden till det utvecklingsuppdrag som SKR har kring att se över möjligheterna att utveckla nya avtalskonstruktioner och betalningsmodeller. I det motions-svar som ligger till grund för uppdraget konstaterar SKR att erfarenheter från regiongemensamma förhandlingar visar att betalningsmodeller baserade på uppföljning av utfall har varit svåra för regionerna att hantera. (13) Som exempel på utmaningar nämns den administrativa bördan och avsaknad av en fungerande infrastruktur för inhämtande av de data som krävs för uppföljning. Utvecklingsarbetet ska syfta till att driva utvecklingen av innovativa betalningsmodeller för ATMP som är ekonomiskt, praktiskt och långsiktigt hållbara för svenska förhållanden. Som tidigare nämnts, samverkar TLV och regionerna idag genom att tillsammans med berörda företag försöka utveckla nya betalningsmodeller för faktiska ATMP som lanseras.

Region Västerbotten har tagit fram ett underlag som stöd för en fortsatt dialog kring utmaningarna med tillgängliggörande av avancerade terapier och nya innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige, som bland annat berör framtagande av avtal (29).

8.6.2 Vilka är möjligheterna till uppföljning?

Uppföljning kräver att data finns tillgängliga och att det finns en infrastruktur för både insamling och analys.

Olika förutsättningar beroende på hur data samlas in och från vilken källa de samlas in

Beroende på vilka uppföljningsvariabler som väljs för betingning av betalningen krävs olika typer av data. Hur data genereras kan delas upp i primärdata eller sekundärdata. Primärdata innebär att helt nya data behöver genereras. Det kan betyda att patienten kallas till separata undersökningar enbart med syftet att generera data som behövs för betalningsmodellen. Kostnaden för att generera dessa data samt risken för bortfall då patienter väljer att inte komma till undersökningen, kan vara hög och måste därför vägas mot nyttan att konstruera en betalningsmodell som vilar på insamling av denna typ av data.

Sekundärdata är i stället data som redan har genererats vid interaktion med hälso- och sjukvården. Detta kan antingen vara i form av journaldata eller det som samlas in i andra register, som exempelvis patientregistret eller läkemedelsregistret.

Även om det är möjligt att extrahera data från befintliga register kan det fortfarande vara ett stort jobb att tillgängliggöra data. Om data ska hämtas från journaler krävs arbete med att finna data, som ofta ligger fragmenterat i olika system i de olika regionerna. Det kan även vara utmanande att följa upp data för patienter som flyttar mellan olika regioner. Om behandling med en terapi sker i en region men uppföljningsdata genereras i en annan region kommer uppföljning via journalsystem att vara utmanande, eftersom samkörning av olika register kan kräva omfattande sekretesshantering. Om data lagras i journalsystem kommer det dessutom att vara en obalans i vem som har tillgång till data. Detta gör bland annat att företaget inte enkelt kommer att kunna verifiera det som betalaren påstår vad gäller exempelvis utfall.

Om data finns i ett nationellt hälsodataregister är det ett mindre arbete att skapa en datamängd som är tillgänglig för alla aktörer. I den rapportering som TLV har gjort av regeringsuppdrag om uppföljning och RWD redogör vi för tillgängliga hälsodataregister, vilken data som finns i dessa samt de juridiska förutsättningarna för användning av data i dessa register (90). Vad som är viktigt att notera är att det idag inte finns ett nationellt register där läkemedel som administreras direkt till en patient i sjukvården och förskrivs som rekvisitionsläkemedel registreras konsekvent. Det gör att det inte går att systematiskt identifiera vilka patienter som fått en behandling med ATMP. Detta problem måste lösas innan uppföljning på nationell nivå blir möjlig. NT-rådet gjorde ett försök till lösning på detta för CAR-T-behandlingen Yescarta, genom att de i sin rekommendation om användning av läkemedlet uppmanade till att registrera all administrering av läkemedlet i Patientregistret (91). Regionernas efterlevnad av denna rekommendation har dock varit ofullständig.

I Sverige finns många kvalitetsregister. Dessa register kan potentiellt samla in information som kan användas för uppföljning och betalningsmodeller. Dock bygger kvalitetsregister på frivillighet, både från patienten och från vårdgivarens sida. Data från en patient som väljer att inte dela sina data får inte inkluderas i ett kvalitetsregister. Det går alltså inte att garantera att data finns tillgängliga för alla patienter som fått behandling, vilket gör att det finns en risk att vissa patienter inte kommer att inkluderas i en betalningsmodell. Detta väcker frågor om huruvida ett sådant ställningstagande ska kunna påverka patientens möjligheter att få tillgång till behandlingen.

Vilken aktör som har ansvar för att samla in data kan ha betydelse för avtalets effektivitet

Den som ansvarar för att samla in data bör ha incitament att göra så om ny evidens ändrar det överenskomna priset. Om avtalet leder till återbäring vid ny evidens har betalaren incitament att samla in nya data. Om avtalet ger ”bonus” vid ny evidens är det i stället företaget som har incitament att samla in nya data. Oavsett vem som har huvudansvaret är det viktigt med transparens, så att alla som berörs av data har möjlighet att utvärdera resultaten och vad som ligger bakom dessa och att det går att kvalitetssäkra så att alla parter känner sig trygga i hur avtalen regleras.

Användning av hälsodata som samlas in automatiserat är att föredra framför de som samlas in inkom för betalningsmodellen.

För att säkerställa att alla patienter som fått en behandling också går att följa upp i samband med en betalningsmodell är data som samlas in automatiskt och därefter överförs till ett nationellt hälsodataregister att föredra. Detta kommer att minska kostnaden för att generera data men också minska risken för att missa information som behövs för att reglera ett avtal. En ytterligare fördel med data från dessa register är att även företaget kan begära ut dem ifall de vill kontrollera utfallet, samt att data går att jämföra med försäljningsdata. En uppenbar nackdel är att detta begränsar urvalet av möjliga utfallsmått och därmed flexibiliteten vid konstruktion av en betalningsmodell.

8.7 Tillämpning av betalningsmodeller i andra länder

I detta avsnitt följer en beskrivning av vilka utfallsbaserade avtal som har använts i olika länder. Fokus ligger särskilt på avtal för ATMP. Beskrivningen utgår främst från två källor: dels en kartläggning över utfallsbaserade avtal som nyligen genomförts av OECD (92), dels uppgifter från en databas som upprätthålls av en forskargrupp vid University of Washington (93).

8.7.1 Utfallsbaserade avtal – olika terminologi med delvis olika innebörd

I OECD-rapporten såväl som i databasen används termen utfallsbaserade avtal dels i en vid bemärkelse för avtal kopplade till någon form av uppföljning, dels i en snävare bemärkelse där betalningen är kopplad till (hälso-)utfallet. I de angivna källorna används följande begrepp:

- *Payment-by-result* (OECD) eller *Performance-linked agreements* (databasen). Med dessa avses avtal som baseras på hälsoutfall.
- *Coverage with evidence development (CED)*. Med dessa avses avtal med uppföljningsvillkor.
- *Financial utilisation*. Med dessa avses finansiella avtal, exempelvis avtal med volymrabatter.¹⁵

I den här rapporten används begreppet utfallsbaserade betalningsmodeller i bemärkelsen att betalningen beror på utfallet, se definition i avsnitt 8.1.2. Dessa betalningsmodeller/avtal motsvarar begreppen *payment-by-result* eller *performance-linked agreements*. Beskrivningen nedan har denna typ av avtal som huvudfokus.

8.7.2 OECD har kartlagt användning av utfallsbaserade betalningsmodeller och avtal

I december år 2019 publicerade OECD en bred kartläggning av litteraturen kring utfallsbaserade överenskommelser ("performance-based managed entry agreements", (92). För kartläggningen genomförde OECD en litteraturgenomgång. Man genomförde också en skriftlig enkät med OECD:s medlemsländer kring deras an-

¹⁵ En tredje avtalsform är enligt OECD conditional-treatment-continuation. Denna avtalsform liknar payment-by-result. Skillnaden är att tillverkaren betalar för fortsatt behandling med andra läkemedel om det egna läkemedlet inte skulle ge resultat.

vändning av utfallsbaserade avtal. Vidare genomförde man strukturerade intervjuer med tolv medlemsländer¹⁶.

OECD frågade medlemsländerna för vilka produkter och indikationer som det förekommer utfallsbaserade avtal, se Tabell 3. Information fanns tillgänglig för 14 länder.

Tabell 3. Produkter med utfallsbaserade avtal i minst två länder (avtalen gällde år 2019). Källa: OECD.

ATC-kod	Produkt	Indikation	Länder
L011X	Yescarta	B-cellslymfom	England, Spanien
L01XC12	Adcetris	Hodgkins lymfom	Estland, Italien (avtalstyp konfidentiell i Australien, Belgien)
L01XE02	Inessa	Lungcellcancer	England, Italien (avtalstyp konfidentiell i Australien)
L01XE11	Votrient	Renalt carcinom	England, Italien (avtalstyp konfidentiell i Australien)
H01CB05	Signifor	Cushings sjukdom	Italien, Litauen
L01	Kymriah	B-cellslekemi	England, Spanien (avtalstyp konfidentiell i Nederländerna)
L01XE16	Xalkori	Lungcellcancer	England, Italien (avtalstyp konfidentiell i Australien)
L01XE23	Tafinlar	Melanom	Estland, Italien

Flest utfallsbaserade avtal fanns inom cancerområdet. England och Italien var de länder där det förekom flest avtal. Australien och Nederländerna uppgav att det förekom avtal men avtalstypen var konfidentiell.

8.7.3 I undersökningen kartlades hur data till de utfallsbaserade avtalen samlas in

I intervjuerna tillfrågades länderna om hur information samlas in och används. De intervjuade uppgav att ett brett spektrum av informationskällor används. För rutin-data nämndes elektroniska hälsoregister, e-recept, data kopplade till sjukvårdsförsäkring samt sjukdomsregister. Av dessa var data från sjukdomsregister och sjukvårdsförsäkringssystem vanligast. Några länder har skapat särskilda register för att hantera utfallsbaserade avtal. Italien är det mest kända exemplet, där landets läkemedelsverk AIFA sedan 2005 har skapat en webbaserad plattform för att registrera data för utvärdering av utfallsbaserade avtal.

För utfallsbaserade avtal sker uppföljning vanligen på individnivå, medan avtal med uppföljningsvillkor (CED) vanligen sker på gruppnivå. Detta illustreras i Tabell 4.

OECD efterfrågade även information om vilken aktör som ansvarar för att samla in data. Det vanligaste är att betalaren står för datainsamlingen, men det finns några exempel där företaget har ett ensamt ansvar för detta och ytterligare ett antal där både betalaren och företaget samlar in data.

¹⁶ Australien, Belgien, Tjeckien, Estland, Frankrike, Ungern, Italien, Korea, Litauen, Nederländerna, Sverige samt Storbritannien (endast England).

Tabell 4. Uppföljning på patientnivå och på populationsnivå i olika länder för olika avtalsformer. PbR = payment-by-result, CED = coverage with evidence development, CTC = conditional treatment continuation. Källa: OECD.

	Patientnivå			Populationsnivå	
	PbR	CED	CTC	PbR	CED
Australien					Ja
Belgien	Ja			Ja	Ja
Tjeckien	Ja				
Estland	Ja		Ja		
Frankrike	Ja				Ja
Ungern	Ja		Ja		
Italien	Ja				
Korea		Ja	Ja		
Litauen	Ja		Ja		
Nederländerna					Ja
Sverige	Ja		Ja		Ja
UK (England)					Ja
Totalt	8	1	5	1	6

8.7.4 Utifrån ländernas erfarenheter drar OECD-rapporten ett antal slutsatser om användbarheten och värdet av avtalen

Utifrån de intervjuade ländernas erfarenheter av utfallsbaserade avtal drar OECD i sin rapport ett antal slutsatser. De konstaterar först och främst att det är svårt att bedöma i vilken utsträckning utfallsbaserade överenskommelser har varit framgångsrika, bland annat eftersom endast ett fåtal länder formellt utvärderat sina erfarenheter. Ett hinder för oberoende utvärderingar är den sekretess som ofta omfattar innehållet i avtalen. Ett annat hinder är att det i dagsläget endast finns begränsad erfarenhet och evidens av att använda dessa avtal.

Payment-by-result-överenskommelser fortsätter att användas brett, men de genererar inte alltid evidens om produkters effektivitet eftersom de data som används för att utlösa betalningar inte alltid samlas in och analyseras. En annan slutsats är att den administrativa kostnaden för att samla in och analysera data om läkemedels effektivitet kan göra avtalen kostsamma att implementera.

Trots den bristfälliga evidensen om värdet av och användbarhet hos utfallsbaserade överenskommelser finns det, enligt OECD, några goda skäl för att under vissa omständigheter tillämpa dem. OECD ger i sina slutsatser ett antal vägledande råd kring användning. Först och främst bör användningen av utfallsbaserade överenskommelser avgränsas till situationer där det klart framgår att värdet av ny evidens överstiger kostnaderna med att förhandla om och tillämpa avtalet. En typ av investeringskalkyl bör därför göras i vilken samtliga kostnader förknippade med användning och uppföljning av avtalet räknas in. Vidare bör osäkerheterna för varje enskilt beslut om avtal tydligt identifieras, och överenskommelsen bör utformas på ett sätt som säkerställer att datakällor och skapande av evidens är lämpliga för att adressera osäkerheterna i det aktuella beslutet.

Vad gäller struktur och policyer föreslår OECD införande av ett ramverk som säkerställer en transparent process som ger betalare möjlighet att agera på den nya evidens som skapats genom överenskommelsen. OECD rekommenderar även betalaren att eftersträva transparens kring avtalens innehåll, så att endast den information som är kommersiellt känsligt undanhålls och att inte innehåll sekretessbeläggs i onödan.

8.7.5 I en databas finns uppgifter om cirka 170 utfallsbaserade avtal för läkemedel och medicintekniska produkter

Ett forskarlag i Washington upprätthåller en databas över avtal för läkemedel och medicintekniska produkter, *Performance Based Risk Sharing Database*, PBRSD (93). I februari 2021 innehöll databasen uppgifter för 746 avtal. Avtalen är huvudsakligen klassificerade efter utfallsbaserade avtal (*performance-linked agreements*), avtal med uppföljningsvillkor (CED) och finansiella överenskommelser (FU). Databasen innehåller uppgifter om bland annat avtalslängd, terapiområden och syftet med avtalet. Vidare finns en kort beskrivning av avtalens utformning och i vissa fall uppgifter om vilken typ av utfallsmått som används. Databasen utgör sannolikt den bästa sammanställningen av vilka avtal som används i världen, men den utgör ingen fullständig beskrivning av vilka avtal som används och uppgifterna måste tolkas med detta i åtanke.

Fokus i beskrivningen nedan är de avtal som har klassificerats som utfallsbaserade avtal, *performance-linked agreements*.

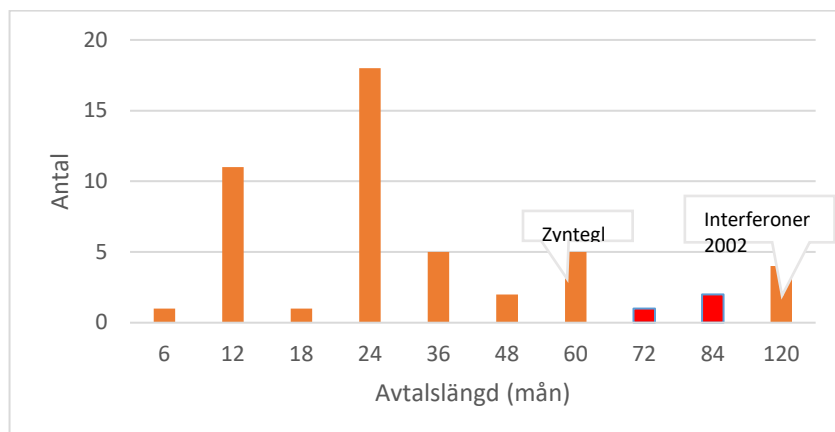
8.7.6 Två år är den typiska avtalslängden men det finns exempel på längre och kortare överenskommelser

För åren 1998–2021 finns 169 avtal som har klassificerats som utfallsbaserade avtal i databasen. Av dessa återfinns majoriteten (89 stycken) inom terapiområdet cancer.

För de 169 utfallsbaserade avtalen finns uppgifter om avtalslängd för 50 avtal. Avtalslängden är en viktig parameter då den sätter gränser för hur mycket osäkerhet som kan lösas med hjälp av en betalningsmodell. I resonemanget i avsnitt 8.6.1 redogör vi för förhållandet mellan avtalstid och möjligheter till uppföljning.

Den typiska avtalslängden är två år, se Figur 12. Längre avtal är relativt ovanliga. Fyra av de avtal som är fem år långa (totalt fem stycken) är avtalsförslagen för Zynteglo, se nedan. Det finns några exempel på avtal på sex och på sju år, och dessa är för medicintekniska produkter och är tecknade i USA.

De längsta avtalen som förekommer i databasen är på tio år. Detta är avtal för interferoner i Storbritannien. Dessa avtal tillkom relativt tidigt, redan år 2002. Avtalen stipulerade att läkemedlens användning skulle följas upp och omprövas vartannat år. Därvid skulle ett nytt pris sättas som garanterade en överenskommen ICER. Dessa avtal har enligt uppgifter i databasen inte fått någon efterföljare. Avtalen är i databasen klassificerade som utfallsbaserade, men det framgår inte om avtalen syftar till att korrigera priset på redan sålda behandlingar eller endast priset för kommande behandlingar.



Figur 12. Avtalslängder för utfallsbaserade avtal (eller förslag på avtal), 1998–2021. Orange färg = läkemedel, röd färg = medicintekniska produkter. Källa: PBRSD. Zynteglo på förslag till avtal.

8.7.7 Val av utfallsmått och bedömning på individ- eller gruppnivå – viktiga vägval vid uppföljning av avtal

En nyckelfaktor för att utfallsbaserade avtal ska göra nytta är att utfallsmåtten är tydliga och lätta att mäta, se avsnitt 8.6.2 och kapitel 9. Vissa utfallsmått har inslag av subjektiv bedömning medan andra är mer objektivt mätbara. Vidare är en viktig variabel för ett avtals konstruktion huruvida bedömningen av effekten sker på individnivå eller på gruppnivå, som diskuterades i avsnitt 8.3.2. Uppdelningarna uppsamling på individ/grupp-nivå samt huruvida utfallsmåtten är mer eller mindre objektivt mätbara finns inte med i PBRSD. TLV har därför mer ingående försökt gå igenom de utfallsbaserade avtalen från år 2016 och framåt och försökt klassificera dem enligt ovan. Omkring 22 avtal identifierades där det var möjligt att klassificera avtalen utifrån dessa aspekter.

Av de 22 utfallsbaserade avtalen bedömdes 18 ha objektiva utfallsmått medan fyra bedömdes ha mindre objektiva. Exempel på objektiva utfallsmått är överlevnad för cancerterapi (Kymriah), uteblivna blodtransfusioner (Zynteglo) och standardiserade labbvärden såsom viral respons (Hepatit C). Mindre objektiva mått är exempelvis sjukdomsprogression för MS (Tecfidera).

För 17 av de 22 avtalen bedömdes utfallsmätningen ske på individnivå, och för fyra avtal bedömdes uppföljningen ske på gruppnivå. Mätning på individnivå är lättare att genomföra avtalstekniskt då avtal på gruppnivå kräver att man kommer överens om komplicerande faktorer som vad som utgör relevant grupp att mäta utfallet på. Mätning på gruppnivå har samtidigt fördelen att det för betalaren är kostnaden på gruppnivå som ofta är den mest relevanta.

8.7.8 Begränsad erfarenhet av utfallsbaserade avtal för ATMP men några exempel finns

Läkemedel som klassas som ATMP är relativt nya; av de läkemedel som idag finns på den europeiska marknaden fick det första sitt godkännande år 2015. Idag finns ett drygt tiotal produkter registrerade av EMA (94). Att läkemedlen endast funnits en kort tid är sannolikt en förklaring till att det finns relativt få avtal tillgängliga för dem. I januari 2021 fanns det i databasen uppgifter om avtal för fem produkter

(Strimvelis, Kymriah, Yescarta, Luxturna, Zynteglo och Zolgensma) från sex länder (Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och USA). Se Bilaga 2 för en förteckning över samtliga dessa avtal. Nedan ges en kort beskrivning av avtalen för de fem produkterna.

Strimvelis

Strimvelis var den första genterapin som engångsbehandling som blev godkänd med ett utfallsbaserat avtal. Behandlingen innebär att en virusvektor används för att lägga till en saknad gen i benmärgen hos barn med ADA-SCID, en sjukdom som gör att patienten har svårt att bekämpa infektioner. Behandlingen ersätter benmärgstransplantationer. År 2016 slöt Italien avtal med företaget med en ”pengarna tillbaka-garanti”. Företaget betalade tillbaka pengarna om patientens hälsa försämrades.¹⁷

CAR-T-läkemedlen Kymriah och Yescarta

Kymriah och Yescarta är så kallade CAR-T-cellsterapier som används vid behandling av leukemi. Behandlingarna innebär att T-celler från en patient tas ut och modifieras genetiskt för att sedan återföras till patienten. Läkemedlen blev godkända av EMA år 2018, och år 2019 blev läkemedlen godkända för subvention i ett antal europeiska länder.

Enligt uppgifter i databasen var USA först med att upprätta avtal för Kymriah (år 2017). Medicare/Medicaid slöt då avtal med företaget, där betalning endast utgick ifall patienten svarade på behandlingen inom den första månaden. Efter det har fem europeiska länder upprättat utfallsbaserade avtal för Kymriah och Yescarta (Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien). Listpriserna är samma för läkemedlen i de olika länderna. I övrigt skiljer sig avtalen mellan länderna när det gäller avtalsmodell, utfallsmått och uppföljningstider, se Tabell 55. (95)

Frankrike och Storbritannien har CED-modeller, medan Tyskland, Italien och Spanien har utfallsbaserade avtal med rabatter eller delbetalningar. Nedan följer en mer detaljerad beskrivning av ländernas avtal. (95)

I Tyskland råder fri prissättning under de tolv första månaderna efter marknads-godkännande, samtidigt som nya läkemedel utvärderas och pridförhandlingar sker mellan tillverkare och sjukförsäkringar. Tillverkarna Gilead och Novartis slöt utfallsbaserade avtal med de två största sjukförsäkringarna (VDEK och GWO Service Plus) om rabatter. Rabatter utfaller om patienten dör efter behandling. Utfallsperioden ligger på omkring tolv månader och att rabatten ligger under 50 procent.

I Italien har det italienska läkemedelverket AIFA sedan 2005 skapat en webbaserad plattform som används till att registrera data till utfallsbaserade avtal. För Kymriah och Yescarta finns avtal med delbetalningar som utfaller givet att utfallsmål nås. För Kymriah sker tre utbetalningar, vid infusion, efter sex månader, samt efter tolv månader. För Yescarta sker utbetalningar efter 180 dagar, 270 dagar samt 365 dagar. Avtalen löper under 18 månader för båda produkterna.

¹⁷ <https://www.technologyreview.com/s/602113/gene-therapy-cure-has-money-back-guarantee/>

Tabell 5. Utfallsbaserade avtal för Kymriah och Yescarta i fem europeiska länder. Källa: Jörgensen med flera.

	Tyskland	Italien	Spanien	Frankrike	Storbritannien
Avtalsmodell	Utfallsbaserad med rabatter	Utfallsbaserad, delbetalningar	Utfallsbaserad, delbetalningar	CED	CED
Detaljer	Rabatter beror på utfall för enskilda patienter	Betalning i tre delbetalningar som beror på utfall på patientnivå	Betalning i två delbetalningar som beror på utfall på patientnivå	Årliga omprövningar baserade på långsiktiga uppföljningsdata från fas-3-studier [pivotal trials], samt RWD från franska patienter	Framtida omprövning av pris baseras på långsiktiga uppföljningsdata från fas-3-studier [pivotal trials], samt RWD från brittiska patienter
Nyckelfaktorer, utfall	Överlevnad	Detaljer ej avslöjade	Fullständig respons/Överlevnad	Flera (överlevnad, remissionsstatus, progression, biverkningar [adverse events])	Överlevnad/Behov av efterbehandling med stamcellstransplantation och/eller bruk av immunoglobuliner.
Tid för utfallsmätning	12 mån	Kymriah: 6 mån, 12 mån. Yescarta: 180 dgr, 270 dgr, 365 dgr	18 mån	28 dgr, 100 dgr, 6 mån, varje 6:e mån därefter. Årlig utvärdering	Uppföljning år 2023
Avtalslängd	12 mån	18 mån			4–5 år
Listpris	Kymriah: 320 000 €. Yescarta: 327 000 €	Kymriah: 300 000 €. Yescarta: 327 000 €	Kymriah: 320 000 €. Yescarta: 327 000 €	Kymriah: 320 000 €. Yescarta: 327 000 €	Kymriah: £282 000 (ung. 319 000 €). Yescarta: £280 451 (ung. 317 000 €)

Spanien har avtal som liknar Italiens. Spanien har nyligen skapat en plattform (Valtermed) för registrering av RWD. Kymriah och Yescarta var pilotprodukter för plattformen. Kymriah betalas av den nationella hälsovården i två utfallsbaserade delbetalningar. Drygt hälften betalas vid behandling och den andra hälften efter 18 månader, givet att patienten ”till fullo” svarar på behandlingen. För Yescarta sker en första betalning med omkring en tredjedel av priset (118 000 euro) vid behandlingsstart, samt en andra betalning (209 000 euro) efter 18 månader. Kriteriet för den andra utbetalningen är överlevnad.

I Frankrike utförs HTA-bedömningar av nya läkemedel av myndigheten HAS (Haute Autorité de Santé). I fallen Kymriah och Yescarta fann HAS att de gav ökad klinisk nytta i förhållande till tillgängliga alternativ, vilket gav möjlighet till snabbt införande. Subventionsbeslut betingades på att ett särskilt register skapas för att utvärdera läkemedlens nytta för franska patienter i klinisk vardag. Utfallsmått som samlas upp är överlevnad, remissionsstatus, progression och biverkningar (”adverse events”). Mätning sker efter 28 dagar, 100 dagar, sex månader, samt efter var sjätte månad därefter. Baserat på dessa data samt uppföljningsdata från fas-3-studien kommer HAS att utföra en årlig utvärdering av läkemedlen. Avtalet är av typen CED, så betalningen för tidigare patienter anpassas inte efter utfallet av uppföljningen.

I Storbritannien ersätts Kymriah och Yescarta genom Cancer Drugs Fund (CDF), som ger möjlighet till snabbt införande av läkemedel med stor potential men sam-

tidigt stora osäkerheter kring klinisk effekt. Subvention betingas av att ny evidens i klinisk vardag skapas om den kliniska effekten (*coverage with evidence development*). År 2023 kommer en utvärdering av priset att ske, där huvudkällan blir uppföljningsdata från kliniska studier men där även RWE från klinisk vardag kommer att användas. Kriterier är överlevnad samt behov av annan behandling.

Zynteglo

Zynteglo är en genterapi för behandling av sjukdomen beta-talassemi. Fyra europeiska länder uppges ha förhandlat om eller utvärderat införande och subvention av läkemedlet. De fyra länderna är Tyskland, Italien, Frankrike och Storbritannien. Företaget föreslår delbetalningar under fem år. En första betalning med 315 000 € sker vid behandling. Samma belopp betalas de efterföljande fyra åren givet att patienten svarar på behandlingen. Utfallsmåttet är transfusionsberoende.

Luxturna

Luxturna är ett genterapeutiskt läkemedel som används för behandling av synförlust på grund av nedärvd nedbrytning av näthinnan orsakad av mutationer i en gen. Mutationen leder till synförlust och slutligen till blindhet. I databasen finns uppgift om ett utfallsbaserat avtal för Luxturna i USA mellan tillverkaren och ett försäkringsbolag (Harvard Pilgrim). Rabatter utfaller om läkemedlet inte är effektivt efter 30 till 90 dagar, eller efter 30 månader. Som utfallsmått anges "Full-field light sensitivity threshold (FST) testing score", som mäter ögats förmåga att uppfatta ljus av olika våglängder. Rabatternas storlek är inte kända.

Zolgensma

Sedan november 2020 ingår Zolgensma i det italienska förmånssystemet med avtal. Avtalet gäller för patienter med ålder under sex månader. Behandlingen betalas givet att patienten uppfyller villkoren i en noggrant specificerad enkät (96). Betalningen är inte kopplad till utfall.

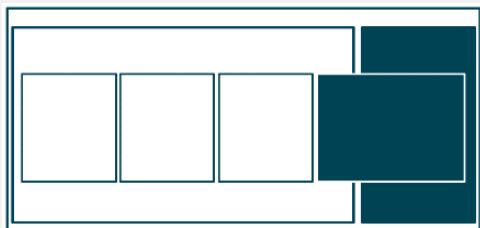
8.7.9 Slutsatser från avtal för ATMP-nära läkemedel

Utifrån de uppgifter som finns i databasen kan TLV dra några slutsatser. Flera europeiska länder förefaller ha slutit utfallsbaserade avtal för ATMP. För många länder, exempelvis Spanien och Tyskland, är den här typen av utfallsbaserade avtal dock något relativt nytt, och ett flertal länder håller på att bygga upp plattformar för att registrera effekterna av utfallsbaserade avtal (95). Italien har sedan länge haft en sådan plattform. Spanien och Frankrike är länder där man nyligen har upprättat liknande system.

Vidare kan tiderna för utfallsmätning beskrivas som korta. I genomsnitt löper avtalen i upp till två år. Storbritanniens avtal för Kymriah och Yescarta är ett undantag: här sträcker sig avtalstiden upp mot fem år. Även avtalsförslagen för Zynteglo sträcker sig längre fram i tiden, med utbetalningar under fyra år efter behandling. Fyra år är i sammanhanget ändå relativt kort tid eftersom behandlingens förväntade effekter sträcker sig långt fram i tiden. Osäkerheter kring långsiktiga kliniska effekter kommer därför att vara svåra att lösa med dessa avtal.

Slutligen kan TLV konstatera att det saknas exempel på avtal som hanterar marknadsmässiga osäkerheter såsom introduktion av nya (bättre) behandlingsalternativ och prisförändringar på jämförelsealternativ – detta trots att denna risk sannolikt är betydande för dessa läkemedel.

9 Fördjupning om betalningsmodeller baserade på kliniska utfall



I detta kapitel konstaterar vi bland annat följande:

- Utfallsbaserade betalningsmodeller är i teorin ett effektivt sätt att minska betalarens risk – särskilt för högt prissatta engångsbehandlingar. Företag och betalare behöver inte ha samma uppfattning om vilken klinisk effekt som kan förväntas, utan framtiden kommer att utvisa hur stor hälsovinsten blir, och betalningen blir sedan i proportion till faktiskt visad effekt.
- Enligt värdebaserad prissättning behöver en utfallsbaserad betalningsmodell utgå från *skillnaden* i faktiskt hälsovinst gentemot standardbehandlingen. Detta kan vara utmanande att fastställa.
- Det är inte avtalstiden som är avgörande för hur stor riskminskning en utfallsbaserad modell kan ge utan uppföljningstiden: Hur långt efter behandling skett observeras utfall och justeras betalningen?
- Om uppföljningstiden är betydligt kortare än antalet år det nya läkemedlet förväntas ge hälsovinster – vilket ofta kommer att vara fallet – är det svårare att täcka en väsentlig del av osäkerheten med en utfallsbaserad betalning.
- För att en begränsad uppföljningstid ska kunna ge en väsentlig riskminskning för betalaren behöver det finnas en prediktor som kan läsas av i slutet av uppföljningstiden, som ger en tydlig indikation på vilken effekt patienten kommer att få av läkemedlet i framtiden. En stor del av betalningen kan då ske i slutet av uppföljningstiden och endast om prediktorn tyder på god och långvarig framtida effekt.

9.1 Utfallsbaserade betalningsmodeller kan vara användbara vid olika uppfattningar om effekt

Utfallsbaserade betalningsmodeller är i teorin ett effektivt sätt att minska betalarens risk – särskilt för högt prissatta engångsbehandlingar såsom ATMP. Modellen kan underlätta för företag och betalare att komma överens om betalning, även om de har vitt skilda åsikter om vilken klinisk effekt som kan förväntas långsiktigt. Framtiden kommer att utvisa hur stor hälsovinsten blir, och betalningsmodellen gör att betalningen blir i proportion till faktiskt visad effekt. Det gör att betalarens risk

minskar, vilket i sin tur kan ge patienterna tillgång till läkemedlet och ge företaget intäkter.

Det finns dock ett flertal praktiska utmaningar med att tillämpa utfallsbaserade betalningsmodeller. Dessa sätter gränser för vilka modeller som är tillämpbara och därmed vilka osäkerheter som kan hanteras. En viktig aspekt är hur lång uppföljningstid som är möjlig i ett avtal, det vill säga hur långt efter att behandling har skett som patienternas utfall observeras och betalningen justeras utifrån. Givet att det är osäkerheter kring behandlingarnas långsiktiga effekt som ska hanteras, blir uppföljningstiden avgörande för hur väl betalningsmodellen kan hantera denna osäkerhet. En annan viktig aspekt gäller tillgång till data för uppföljning: Vilka är möjligheterna att identifiera, samla in och analysera data för de utfall som är viktiga för patienten och som betalningen bör baseras på? I kapitel 8 finns en fördjupad redogörelse för dessa aspekter. I följande avsnitt kommer vi att beskriva problematiken med utgångspunkt i ett exempel och illustrera vilka praktiska konsekvenser den kan få. Vi föreslår även lösningar för hur de kan överbryggas.

9.2 Utmaning när uppföljningstiden är kortare än perioden då hälsovinsten förväntas uppstå

9.2.1 Många gånger kommer hälsovinsten inte att ha hunnit realiseras innan uppföljningstiden är slut

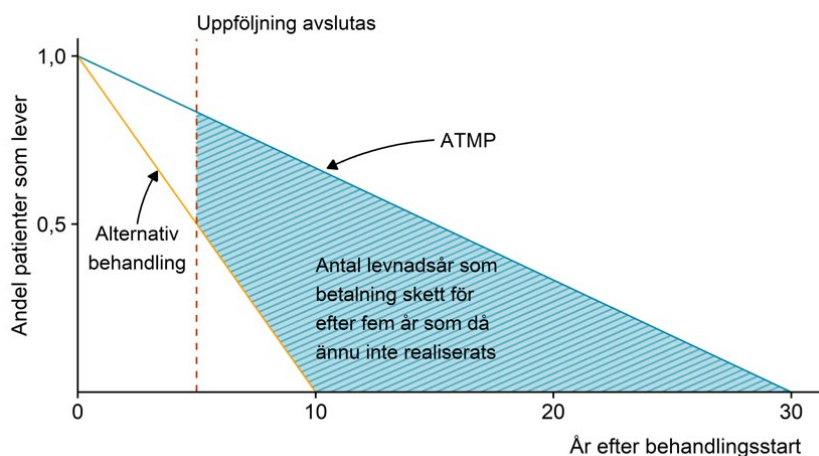
Vi använder oss av en exempelsituation för att illustrera konsekvensen av olika sätt att betala. Fokus ligger på att illustrera betydelsen av hur lång uppföljningstiden är i den utfallsbaserade betalningsmodellen, samt hur stor summa pengar som betalas när.

Som diskuterades i kapitel 8 finns det begränsningar för uppföljningstidens längd i ett avtal. Exakt hur lång uppföljningstiden kan vara beror på omständigheterna. I vårt exempel utgår vi ifrån en situation där vi har ett avtal med fem års uppföljningstid.

Beskrivning av exemplet

Exemplet utgår från en situation med två behandlingar, en ny ATMP och det etablerade behandlingsalternativet. I Figur 13 visas förväntade överlevnadskurvor för behandlingarna (blå respektive gul kurva) vid tidpunkten när ATMP är ny. Ytan mellan den blå och gula kurvan utgör förväntad vinst av levnadsår (i detta fall 10 år) och är det som beräknad kostnad per QALY utgår från. För att förenkla framställningen antar vi att livskvaliteten är 1,0 oavsett vilken av behandlingarna patienterna får. Därmed är det enbart vinsten av levnadsår som spelar roll för kostnad per vunnen QALY.

Vi antar att företaget har satt priset för ATMP på en nivå som gör att produkten är precis på gränsen att ha en rimlig kostnad per QALY, under förutsättning att faktisk överlevnad blir som förväntat. Om vi för resonemangets skull antar att företaget gör bedömningen att betalaren maximalt accepterar 1 miljon kronor per QALY sätter företaget alltså priset till 10 miljoner kronor.



Figur 13. Skattad överlevnadskurva med ATMP (blå) och alternativ behandling (gul). Förväntad överlevnad med ATMP är 15 år ($30/2$) och med alternativ behandling 5 år ($10/2$)

Det finns dock en stor osäkerhet huruvida faktisk överlevnad efter behandling med ATMP kommer att bli som den blå kurvan beskriver. Regionerna ser en risk att överlevnadsvinsten blir mindre än förväntat som gör att de är tveksamma till att använda behandlingen.

I vårt exempel illustrerar vi tre olika sätt att betala:

1. Engångsbetalning i samband med behandlingen.
2. Rak 5-årig annuitet, där betalningen delas i fem lika stora betalningar och villkoras på att patienten lever.
3. "Baktung" 5-årig annuitet, där största delen av betalningen sker år 5 och villkoras på att patienten lever.

Hur betalningen ser ut med respektive modell visas i Tabell 6.

Tabell 6. Betalning med de tre olika modellerna för en patient som lever minst 5 år efter behandling.

År efter behandling	Engångsbetalning, miljoner kr	Rak 5-årig annuitet, miljoner kr	Baktung 5-årig annuitet, miljoner kr
0	10	2	0,5
1	0	2	0,5
2	0	2	0,5
3	0	2	0,5
4	0	2	8
Summa	10,0	10,0	10,0

Annuitetsmodellerna, modell 2 och 3, har fördelen att hela summan inte behöver betalas för patienter som avlider under de första fem åren, och det kommer således att leda till en något lägre genomsnittlig kostnad per behandlad patient än engångsbetalningen.

Oavsett vilken av de tre modellerna som väljs blir konsekvensen att efter fem år har betalning skett för en hälsovinst som ännu inte realiserats, den blåstreckade ytan i

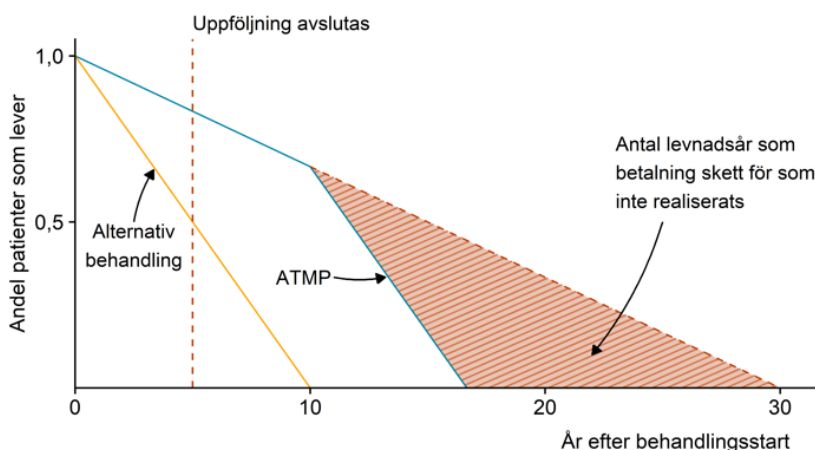
Figur 13. Storleken på ytan är en indikator på hur stor betalarens risk är. Storleken på ytan påverkas av följande:

- Lutningen på den blå kurvan, det vill säga hur optimistisk prediktionen av överlevnadskurvan för ATMP är.
- Lutningen på den gula kurvan, det vill säga hur pessimistisk överlevnadskurvan för den alternativa behandlingen är.
- Placeringen av den streckade vertikala linjen, det vill säga hur lång uppföljningstiden är.
- Hur stor andel av uppskattad överlevnadsvinst som infaller inom uppföljningstiden, det vill säga de första fem åren. I en situation med en kortare överlevnad, till exempel att både den blå och den gula kurvan når den horisontella axeln 5 år tidigare, blir förväntad överlevnadsvinst densamma som i vårt exempel (10 år) men den streckade ytan blir mindre.

9.2.2 Modellerna minskar bara delvis risken

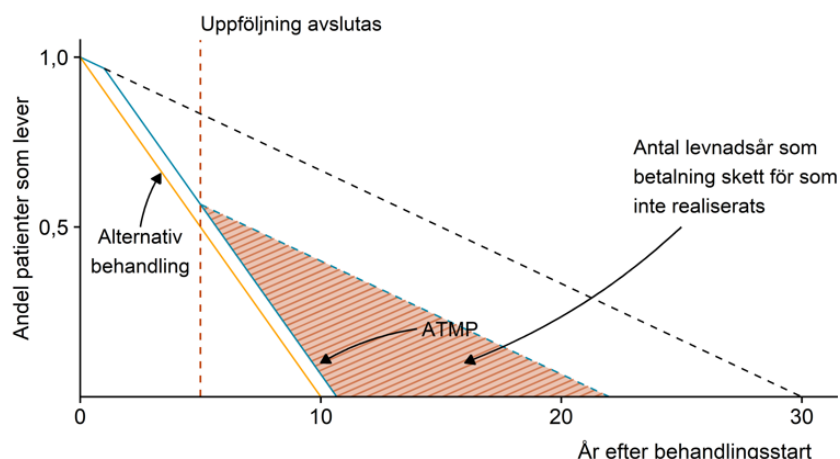
En betalningsmodell som syftar till att minska betalarens risk ska bedömas utifrån vad konsekvensen blir om utfallet blir sämre än förväntat. I Figur 14 och Figur 15 visas två situationer när utfallet blir sämre än förväntat.

Den första, Figur 14, visar en situation när ATMP tappar sin effektfördel gentemot jämförelsealternativet efter tio år. Det är ganska givet att ingen av de tre betalningsmodeller som diskuteras här, med fem års uppföljning, här kommer att minska kostnaden för betalaren och säkerställa att kostnaden står i proportion till hälsovinst. Med alla tre betalsätt har det här skett en överbetalning, det vill säga betalning för en hälsovinst som inte realiserats, representerad av den röda streckade ytan. Orsaken är den relativt korta uppföljningstiden i kombination med att betalning är villkorad på ett utfall som för många patienter inte realiserats förrän långt senare.



Figur 14. Förväntad överlevnad för ATMP (blå) respektive alternativ behandling (gul) i en situation där effekten avtar efter 10 år

En annan situation när utfallet blir sämre än förväntat visas i Figur 15. Vi antar här att effektfördelen med ATMP försvinner redan *ett* år efter behandling: den blå och den gula kurvan är parallella efter år 1, och mortaliteten är densamma.



Figur 15. Förväntad överlevnad för ATMP (blå) respektive alternativ behandling (gul) i en situation där effekten avtar efter 1 år

Syftet med detta exempel är att illustrera att även om det redan under de första fem åren visar sig att ATMP inte har en lika god effekt som förväntat, kommer inte betalningsmodeller begränsade till fem års uppföljning att hantera denna risk särskilt väl. En annuitetsbetalning hanterar risken i viss utsträckning genom att full betalning inte behöver ske för de som dör inom fem år, men långt ifrån fullt ut. Anledningen är att den summa som betalas de första fem åren är baserad på hög överlevnad efter denna tidpunkt (den blå streckade kurvan), som inte visar sig realiseras.

Tabell 7 visar vad genomsnittlig kostnad per behandlad patient blir med de olika betalningssätten i den situation som illustreras i Figur 15.

Tabell 7. Kostnader om effekten avtar efter 1 år.

År efter behandl.	Andel av patient. med ATMP som lever, %	Engångsbetalning	Rak 5-årig annuitet, miljoner kr		Baktung 5-årig annuitet, miljoner kr	
			Betalning per patient som lever minst 5 år	Genomsnittskostnad per behandlad patient	Betalning per patient som lever minst 5 år	Genomsnittskostnad per behandlad patient
0	100	10	2	2	0,5	0,50
1	97	0	2	1,94	0,5	0,48
2	87	0	2	1,74	0,5	0,43
3	77	0	2	1,54	0,5	0,38
4	67	0	2	1,34	8	5,36
Summa:		10	10	8,56	10	7,15

Med de två annuitetsbetalningarna är genomsnittskostnaden per behandlad patient 8,6 respektive 7,1 miljoner kronor, jämfört med 10 miljoner kronor vid engångsbetalning (vi bortser här från diskontering). Den faktiskt realiserade överlevnadsvinsten kan dock beräknas till att bli bara 1,17 år (ytan mellan den heldragna blå och den gula kurvan i Figur 15). Betalningen är således mycket större än vad som kan motiveras med hälsovinsten.

9.2.3 Möjligheter för effektivare riskminskning

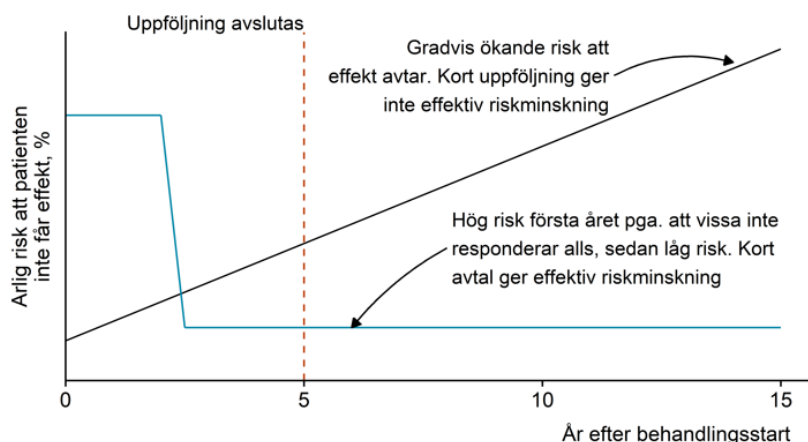
Ett sätt att skapa en betalningsmodell där betalarens risk reduceras mer är att i stället för att villkora betalningen på om patienten lever använda sig av ett surrogatmått som utfallsmått. Surrogatmättet kan vara användbart om det inom uppföljningstiden kan prediktera hur långvarig effekt en patient får och därför fungera som mått på hur stor betalning som ska ske. Vi utvecklar detta resonemang i avsnitt 9.3.

Gällande situationen i Figur 15 skulle en teoretisk möjlig lösning vara att efter år 5 göra en ny analys för att få ett bättre estimat på hur överlevnadskurvan kommer att se ut framåt, och sedan justera betalningen utifrån detta. Att justering ska göras måste då skrivas in i avtalet mellan företaget och betalaren från början, det vill säga att betalningen för redan behandlade patienter justeras utifrån data som inte är tillgängliga när behandlingen sker. Utmaningen med detta är dock att i avtalet precisera den metod som ska användas för att göra ny överlevnadsanalys och extrapolering tillräckligt exakt, annars riskerar det att bli mycket diskussioner mellan företag och regioner när analysen väl ska göras. Därför bedömer vi att det ofta kommer att vara svårt att i praktiken tillämpa denna metod.

9.2.4 Betalarens risk beror också på hur sannolikheten att effekten försvinner utvecklas över tid

I anslutning till situationen i Figur 13 beskrev vi att den blå streckade ytan är ett mått på betalarens risk: hur mycket hälsovinst som betalning har skett för vid uppföljningstidens slut men som då ännu inte realiserats. Men det är inte bara detta som avgör hur stor betalarens risk är, utan också hur sannolikheten att effekten avtar utvecklas över tid.

Figur 16 illustrerar två möjligheter. I det ena fallet (blå linje) är sannolikheten att behandlingen *inte* ska fungera hög i början, men sedan låg. Kort uppföljningstid behöver då inte vara ett problem eftersom det efter fem år är liten sannolikhet att effekten försvinner. I det andra fallet (svart linje) ökar i stället sannolikheten att effekten ska försvinna med tiden. Då ger ett avtal med kort uppföljningstid dålig riskreduktion för betalaren. Vartefter ATMP används i klinisk praxis kommer vi att få bättre kunskap om vilken av dessa situationer som är mest trolig.



Figur 16. Schematisk bild av möjligheter för hur sannolikheten att effekten försvinner utvecklas över tid

9.3 Betalning baserad på surrogatmått kan innebära större riskreduktion

9.3.1 Surrogatmått kan vara användbara om de ger tidig information om ett framtida utfall

Den situation som beskrivs i Figur 14 fungerar som utgångspunkt för följande resonemang. Vi gör antagandet att det endast är för vissa patienter som effekten försvinner efter tio år. Vi antar även att det finns ett surrogatmått – en indikator – som kan avläsas under uppföljningstiden och som ger en prediktion på hur långvarig effekt som kan förväntas för just den patienten. Ett exempel på ett surrogatmått vid en cancersjukdom skulle kunna vara om sjukdomen har fortskridit (progressierat) eller om behandlingen gett djup respons. En betalningsmodell där den största delen av betalningen sker mot slutet av uppföljningstiden och bara för de patienter där surrogatmålet visar på långvarig effekt, kan då ge en väsentlig riskminskning.

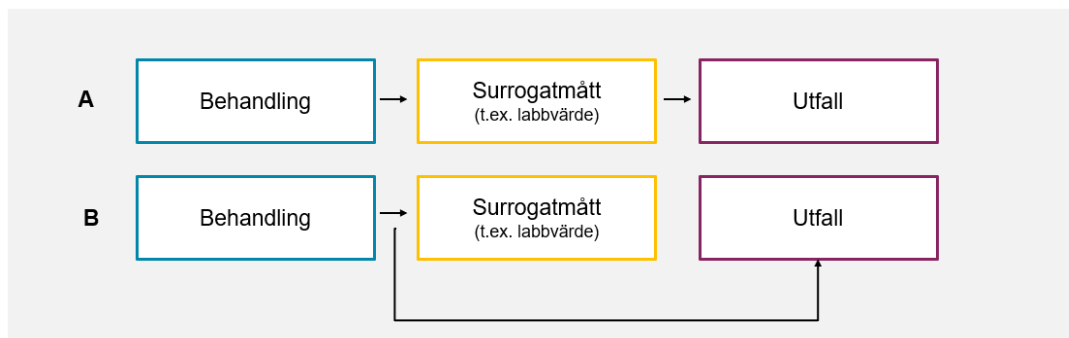
Surrogatmått förekommer i såväl klinisk praxis som i kliniska prövningar. Ett surrogatmått kan vara ett labbsvar, till exempel kolesterol, som är en prediktor för sannolikheten för en framtida hjärt-kärlhändelse. Det kan också, som nämndes ovan, vara progression av cancersjukdom som indikator för överlevnad. Ofta används surrogatmått i en tidigare fas av det kliniska utvecklingsprogrammet (fas 2), men för att få regulatoriskt godkännande krävs verifiering med ett ”hårt” utfallsmått, eftersom det finns osäkerhet i hur surrogatmålet är relaterat till den förväntade hälsovinsten. Ett exempel på ett hårt utfallsmått är överlevnad. Verifiering av utfallsmått görs vanligen i fas 3 av prövningen. Eftersom det tar längre tid för ett hårt utfallsmått som överlevnad att realiseras behöver dessa studier längre uppföljningstid än en studie med ett surrogatmått.

Att det tar kortare tid att läsa ut surrogatmålet är dock just den egenskap som är användbar för en utfallsbaserad betalningsmodell med begränsad uppföljningstid.

9.3.2 En förutsättning är att det finns kunskap om hur surrogatmättet förhåller sig till utfallsmättet

Om surrogatmättet ska användas i en betalningsmodell är det viktigt att vara rimligt säker på hur mättet är relaterat till det som är väsentligt för patientens hälsovinst, det vill säga det hårda utfallsmättet. Figur 17 illustrerar sambandet mellan olika typer av utfallsmått i två olika situationer. I scenario A är surrogatmättet direkt kausalt associerat till det hårda utfallsmättet på individnivå medan det i scenario B bara finns en korrelation mellan surrogatmättet och det hårda utfallet *på gruppnivå*.

Vi bedömer att det är surrogatmätt som är kausalt kopplade på individnivå till det hårda utfallet som ofta kommer att vara det bästa alternativet för att villkora betalning, det vill säga som i scenario A. Varför? Det är visserligen sant att om man har scenario B, och känner till korrelationen mellan surrogatmätt och hårt utfall ser ut, blir betalningen rätt i genomsnitt – vilket är det viktiga. En betydande utmaning är dock att det ofta just kommer att saknas stark evidens för hur sambandet mellan surrogatmättet och långsiktig hälsovinster (det hårda utfallet) ser ut. Förutsättningen att det finns kunskap om surrogatmätt som är kausalt kopplade till det hårda utfallet på individnivå, scenario A, bedömer TLV är större.



Figur 17. Schematisk bild över korrelation mellan olika utfallsmått

Exempel: användning av surrogatmätt som prediktor för ett framtida utfall

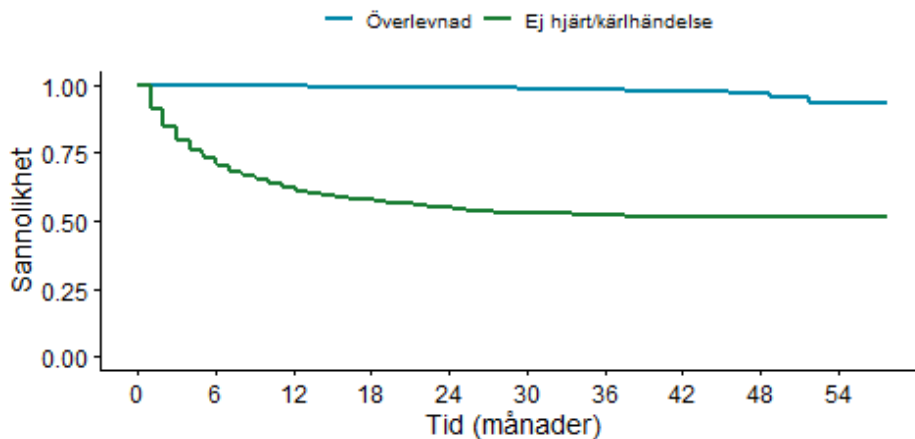
I avsnittet 8.6.2 redogjorde vi för förutsättningarna för uppföljning – både vad gäller tillgång till data och analys av dessa. Där redogjorde vi bland annat för fördelarna med sekundärdata tillgängliga i befintliga hälsodataregister vid val av utfallsmått i en betalningsmodell.

Vid behandling med ett kolesterolsänkande läkemedel är labbvärdet LDL-kolesterol ett surrogatmätt som kan avläsas snabbt, som nämndes tidigare. Om LDL-kolesterol ska användas som utfall i en betalningsmodell är en förutsättning, förutom att företag och betalare måste vara överens om hur LDL är korrelerat till det hårda utfallsmättet, att data om labbvärden för LDL finns tillgängliga för uppföljning. Idag finns inget nationellt hälsodataregister som samlar in labbvärden för detta mått. I TLV:s kommande redovisning av regeringsuppdrag¹⁸ diskuteras detta fördjupat. Denna typ av provsvar kan dessutom vara behäftade både med osäkerhet och bortfall. Vad händer om en av parterna ifrågasätter ett provsvar – ska

¹⁸ Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen dnr 1694/2020

en ny mätning då göras? I så fall, är det ett medelvärde av dessa två mätningar som ska användas? Vad händer om olika regioner använder olika mätmetoder för labbsvaret? Om ett avtal är konstruerat på ett sätt som gör att betalaren betalar fram till det att en förspecifierad förändring av labbvärdet sker – hur ska en situation där patienten inte kommer på en provtagning hanteras? Denna typ av utmaningar går att lösa men måste specificeras noga i ett avtal.

I stället för att använda ett labbvärde som surrogatmått kan en annan diagnos, som förmodas vara kopplad till det hårda utfallsmåttet, användas. En sådan diagnos kan definieras enligt ICD-10-koder, och information om denna kan vara tillgänglig i Socialstyrelsens patientregister. I exemplet med kolesterolsänkare kan det till exempel röra sig om att en hjärt-kärlhändelse har inträffat. För att illustrera detta med ett exempel används data från patientregistret för patienter som påbörjat behandling med ett läkemedel av typen PCSK9-hämmare (Figur 18). Bilden visar att cirka 50 procent av populationen har fått en hjärt-kärlhändelse inom fyra år, medan nästan alla är vid liv. En betalningsmodell baserad på om patienten lever skulle innebära full betalning för nästan alla patienter men bara för hälften av patienterna om utfallet var hjärt-kärlhändelse.



Figur 18. Sannolikhet för överlevnad eller för att inte få hjärt-kärlhändelse mot tid efter behandling med PCSK9-hämmare. Data från Socialstyrelsen.

9.4 Utfallsbaserade betalningsmodeller – vad är viktigt att tänka på?

Som en sammanfattning av detta kapitel listar vi nedan ett antal frågor som bör besvaras i samband med att betalare och företag överväger att sluta ett avtal om en betalningsmodell baserad på kliniskt utfall:

1. Vilken risk är det som ska reduceras?
2. Hur många QALY måste realiseras i klinisk praxis efter uppföljningstidens slut för att läkemedlet ska ha en rimlig kostnad per QALY?
3. Vad vet vi om sannolikheten att effekten försvinner, och hur den förändras över tid?
4. Surrogatmått:
 - a) Finns det något surrogatmått som är en bra prediktor för den långsiktiga effekten på det hårda utfallsmått som avgör patientens hälsovinst?
 - b) Realiseras effekten – eller frånvaron av effekt – på surrogatmättet inom uppföljningstiden?
 - c) Görs mätningar av surrogatmättet rutinmässigt eller behövs särskilda undersökningar?
 - d) Finns data om surrogatmättet tillgängliga i allmänt tillgängliga hälsoregister?
5. Om inte bra surrogatmått finns, kan en patients behov av annan behandling eller förekomst av annan diagnos användas som utfall som styr betalning?
6. Har ett avtal, utifrån de givna förutsättningarna, möjlighet att få en acceptans och hög efterlevnad i regionerna?

Angående den första frågan är det viktigt att man först klargör vilken risk som ska reduceras, det vill säga vilka faktorer som är avgörande för ATMP-behandlingens långsiktiga hälsovinster och vad som ska betraktas som en lyckad behandling: Är det att patienten lever? Är det symtomfrihet? Eller är det att patienten inte behöver behandlas med annan dyr behandling?

Den andra frågan handlar om hur stor risken är. Ju fler QALY som betalning har skett för vid uppföljningstidens slut men som då ännu inte realiserats, desto större är betalarens risk. Även den tredje frågan är relaterad till detta, eftersom hur sannolikheten att effekten försvinner utvecklas över tid också påverkar betalarens risk.

Den fjärde frågan blir aktuell om betalning baserad på hårda utfallsmått, som till exempel om patienten lever, inte bedöms minska risken tillräckligt. Finns det i stället surrogatmått som kan läsas ut inom uppföljningstiden och som samtidigt är en bra prediktor för långsiktig hälsovinster, och som därför kan användas för att villkora betalningen?

Den hälsoekonomiska modellen kan användas för att ge en del av svaret på de första tre frågorna, genom att simulera konsekvenser för kostnader och hälsovinster av olika kliniska utfall och betalningsmodeller. Vad gäller frågorna om uppföljning krävs kunskap om förutsättningarna för detta i den specifika situationen. Exempel på frågor att ställa sig här är om måttet mäts rutinmässigt eller om särskilda undersök-

ningar eller mätningar behövs? I vilka register kommer data att finnas tillgängliga? Vilka är de administrativa förutsättningarna för att samla in data? Förutsättningarna för avtalets efterlevnad i regionerna är delvis förknippade med möjligheterna till uppföljning. Utöver detta tillkommer aspekter såsom förutsägbarhet kring utfallet och transparens kring villkoren.

10 Avslutande reflektioner och förslag på nästa steg

Tillgängliggörande av precisionsmedicin och ATMP kan innebära stora hälsovinster och förbättrad livskvalitet för patienter med svåra sjukdomar. Samtidigt utmanar dessa terapier dagens system för hälsoekonomisk utvärdering, betalning och finansiering. TLV har i detta arbete beskrivit hur vi ser på dessa utmaningar och analyserat ett antal frågeställningar förknippade med dem, och vi drar ett antal slutsatser. Vi gör även bedömningen att det finns ett behov av fortsatt utveckling av hälsoekonomiska metoder och av stärkta förutsättningar för nya typer av betalningsmodeller. Nedan följer vår bedömning av vad det fortsatta utvecklingsarbetet bör fokusera på, tillsammans med våra förslag på hur det kan genomföras.

Fortsatt utveckling av hälsoekonomiska metoder för utvärdering av precisionsmedicin och ATMP

Vad bedömer TLV som prioriterat att vidareutveckla?

Ett utmärkande drag för precisionsmedicin är de molekylärt baserade testerna – diagnostiska, prognostiska och behandlingsprediktiva – och att dessa på ett tydligare sätt än tidigare är en integrerad del i behandlingskedjan. TLV drar i denna rapport ett antal slutsatser kring hur och när kostnaden av test bör inkluderas i en hälsoekonomisk utvärdering av en behandling, samt hur kostnadseffektiviteten av själva testet ska utvärderas. Vi menar bland annat att värdet av ett behandlingsprediktivt test beror på hur kostnadseffektiva de efterföljande behandlingarna är. Det gör det utmanande att göra fullständiga utvärderingar – det behövs mycket information. Den kontinuerliga utvecklingen av nya tester bidrar dessutom till att öka komplexiteten. TLV ser ett behov av fortsatt utredning av hur enklare, men ändå informativa, utvärderingar av olika typer av tester kan göras.

Den största utmaningen med att göra hälsoekonomiska utvärderingar av precisionsmedicin och ATMP kommer att vara bristen på evidens. Att behandlingarna och testerna gör nytta för patienterna är ofta tydligt, men hur stor nyttan är relativt alternativet är ofta osäkert – i synnerhet när behandlingarna är nya. En viktig fråga blir därför hur osäkerheten i den uppskattade hälsovinsten kan återspeglas i den hälsoekonomiska analysen. Detta gäller särskilt för ATMP. TLV ger några förslag på tillvägagångssätt. Ett sätt är att i dessa situationer låta grundscenariot (base-case) återspegla att det finns en sannolikhet för ett antal olika utfall. Det innebär till exempel att inte låta grundscenariot representera ett fixt antal år för varaktigheten av effekt, utan basera den på ett sannolikhetsviktat medelvärde av beräkningar, där olika varaktighet i effekt har antagits. Då återspeglar beräkningen bättre den genuina osäkerhet som finns med olika möjliga utfall. Dessa sannolikheter kan sedan i någon mån standardiseras för att skapa transparens och underlätta att konsekventa bedömningar görs. Nyttan av detta och detaljerna kring hur det bör göras behöver dock utredas vidare.

TLV anser att det finns skäl att överväga om större osäkerhet bör accepteras om konsekvensen av att vänta med behandling är mycket allvarlig för patienten. För ett svårt tillstånd som är progressivt och irreversibelt, och som ATMP-behandlingen kan hejda eller sakta ner förloppet av, bör större osäkerhet kunna accepteras. Hur den faktorn på ett systematiskt sätt ska fogas in med övriga bedömningsgrunder måste dock utredas vidare. En del i detta kan vara att utveckla ett mått som fångar patientens långsiktiga hälsoförlust av att avvakta med behandling. Ett möjligt mått är QALY-förlust av att vänta med behandling i fem år.

Vilka är våra förslag på hur detta kan göras?

TLV gör inte anspråk på att i denna rapport ge fullständiga svar på frågorna, utan anser att de behöver lösas stegvis och i takt med att olika situationer uppstår. TLV kommer fortsätta utvecklingen av arbetssätt och metoder inom ramen för vår kärnverksamhet, med utgångspunkt i slutsatserna från detta arbete. I genomförandet av analyser för utvärdering av tester ser vi ser bland annat behov av samarbete med akademien samt läkemedelsindustrin. Vad gäller idén om viktad base-case-beräkning av kostnad per QALY behöver metoder både utvecklas och stämmas av med berörda aktörer. Detsamma gäller förslaget att beräkna QALY-förlust av att avvakta med behandling.

TLV efterfrågar även ökade resurser som kan möjliggöra de fördjupade och framåtblickande analyser och den fortsatta utveckling som föreslås ovan, exempelvis i form av ett kompletterande regeringsuppdrag.

Fortsatt utveckling av metoder för prissättning och betalning för läkemedel som används i kombinationer

Vad bedömer TLV som prioriterat att vidareutveckla?

Det har blivit allt vanligare att högt prissatta läkemedel kombineras med varandra. Att produkter oftare ingår som en del i en helhet medför utmaningar både vad gäller värdering och betalning av dessa produkter. TLV bedömer att en del i lösningen är att prissättningen återspeglar att läkemedlen används i olika situationer.

Utvecklingsarbetet bör ske i samverkan mellan TLV och regionerna, samt med läkemedelsindustrin. Många gånger sker även kombinationer av läkemedel som förskrivs inom förmånerna, för vilka TLV beslutar om subvention, med läkemedel som förskrivs på rekvisition och där regionerna har finansieringsansvar. En viktig förutsättning för flexibel prissättning är möjligheterna till uppföljning av vilka patienter som får vilken behandling; regionerna har en central roll även i denna utveckling (se nedan).

Vilka är våra förslag på hur detta kan göras?

TLV har idag en löpande dialog med regionerna om arbetssätt för att identifiera de mest angelägna områdena och möjliga lösningar. För att möjliggöra ett fokuserat arbete med samverkan mellan TLV, regionerna och läkemedelsindustrin föreslår vi ett utvecklingsarbete för detta område, exempelvis i form av ett regeringsuppdrag.

Stärkta förutsättningar för implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller för ATMP, inklusive fortsatt utredning av vissa centrala frågeställningar

Vad bedömer TLV som prioriterat att vidareutveckla?

TLV bedömer det som angeläget att utveckla metoder för att minska betalarens risk för engångsbehandlingar som är prissatta utifrån ett antagande om mycket god och långvarig effekt: Hur kan man se till så att kostnaden inte är högre än vad den hälsovinst som realiserar i klinisk praxis kan motivera? Om betalarens risk inte kan minskas kan det leda till att patienterna inte får tillgång till behandlingarna.

I denna rapport redogör TLV för potentialen med och förutsättningarna för olika betalningsmodeller, med fokus på ATMP. Det som vi bedömer är särskilt relevant för ATMP är utfallsbaserade betalningsmodeller med delbetalningar och förhållandevis lång uppföljningstid, och där en stor del av betalningen sker mot slutet. Det blir lättare för betalaren och företaget att sluta ett avtal om de inte behöver ha samma bild av vilka hälsovinster som kan förväntas för att kunna göra detta. Utan att betalning i stället sker vartefter hälsovinster realiserar.

Det finns dock idag flera utmaningar förknippade med utveckling och implementering av utfallsbaserade betalningsmodeller. TLV pekar ut några centrala områden som behöver stärkas för att implementering ska vara möjlig:

- Uppföljning av relevanta utfallsmått
- Förutsättningar för det offentliga att teckna avtal baserat på mer komplexa betalningsmodeller
- Regional samverkan kring förhandling, tecknande av avtal och uppföljning av betalningsmodeller

Möjligheter till uppföljning behöver förbättras, både vad gäller datakällor och infrastruktur för datainsamling. Idag saknas exempelvis nationella hälsodataregister som samlar uppgifter om vilka patienter som får vilka läkemedel administrerade på sjukhus. Detta behöver åtgärdas för att det ska finnas förutsättningar för betalningsmodeller baserat på utfall. TLV har i tidigare rapporter lyft fram behovet av att stärka utvecklingen av nationella hälsodataregister (90).

Möjligheterna till betalningsmodeller blir även beroende av vilka förutsättningar betalaren och läkemedelsföretagen har att förhandla fram tillräckligt tydliga avtal som beaktar alla osäkra aspekter, inklusive de långsiktiga förutsättningarna, så att det inte råder någon tveksamhet kring vad parterna kommit överens om. Möjligheterna för det offentliga att teckna nationella avtal baserat på betalningsmodeller behöver också utredas.

TLV vill betona värdet av regionernas pågående samverkansarbete för att utveckla nya betalningsmodeller och rekommenderar att denna samverkan stärks. En samsyn mellan regionerna i centrala frågor, bland annat vad gäller tecknande av avtal och uppföljning, är en förutsättning för att komma framåt i arbetet. Under pågående regeringsuppdrag har nya arbetssätt testats inom ramen för ett pilotprojekt där syftet har varit att utreda möjligheterna för utvecklade betalningsmodell(er) för specifika produkter samt analysera konsekvenserna av dessa. TLV ser ett stort värde

i att denna samverkan fortsätter och utvecklas. De olika aktörernas ansvar behöver ytterligare förtydligas.

Slutligen ser TLV ett antal risker för en icke rationell användning av ATMP som den svenska finansieringsstrukturen för läkemedel kan leda till. TLV anser att ATMP har vissa egenskaper som gör att det finns skäl att överväga alternativa finansierings-lösningar för dessa.

Vad är våra förslag på hur detta kan göras?

Som vi har konstaterat är implementering av betalningsmodeller förknippade med ett antal utmaningar. Trots att förutsättningarna inte är fullt ut utredda, anser TLV att nästa steg bör vara att i ett antal konkreta situationer ta fram förslag på betalningsmodeller och avtalskonstruktion som har potential att hantera utmaningar med ATMP. Utifrån detta kan både regionerna och TLV vinna erfarenheter inför framtiden. TLV avser därför att fortsätta utveckla arbetssätt för samverkan mellan TLV och regionerna inom detta område, bland annat inom ramen för den etablerade samverkan med regionerna inom kliniskläkemedelsuppdraget.

Utredning och utveckling av möjligheter till uppföljning är centralt. TLV genomför ett fördjupat arbete med detta inom ramen för pågående regeringsuppdrag inom utveckling av Real World Data (RWD) (97).

TLV vill lyfta fram behovet av ett uppdrag till TLV för fortsatt utredning av möjligheterna för det offentliga att teckna nationella avtal, exempelvis i form av ett förnyat regeringsuppdrag.

TLV ser även skäl för regeringen att överväga följande åtgärder:

- Att undersöka möjligheterna för statlig (del-)finansiering av ATMP, utformad så att rationell användning kan uppnås.
- Att i överenskommelsen med regionerna om statsbidrag för läkemedel inom läkemedelsförmånen tydliggöra regionernas ansvar att driva utvecklingen med automatisk inrapportering av data som möjliggör uppföljning av läkemedel.

Nya värdeaspekter: anhöriga vårdgivares livskvalitet har störst förutsättningar att kunna fångas med data

TLV drar i detta arbete inte någon definitiv slutsats om huruvida myndigheten i framtida beslutsfattande bör ta hänsyn till någon av de fyra värdeaspekter som diskuteras i rapporten. En slutsats vi drar är dock att om en värdeaspekt är viktig och etiskt rimlig att ta hänsyn till så bör den inkluderas oavsett om det rör en precisionsmedicinsk teknologi, ATMP eller annan typ av teknologi. TLV:s bedömning är att det finns ett behov av att fortsätta diskutera dessa frågor men anser att fokus först bör vara på frågan om hur anhöriga vårdgivares livskvalitet ska beaktas. Denna aspekt är inte något som diskuteras i denna rapport eftersom det inte har så tydlig koppling till precisionsmedicin och ATMP. Men det är en värdeaspekt som myndigheter i vissa andra länder beaktar. Det innebär bland annat att det finns större möjlighet att få data som kan fånga in värdet av denna aspekt. Samarbete med relevanta myndigheter i andra länder kring denna fråga kommer att vara viktigt.

Använda och dra nytta av erfarenheter både på internationell nivå och av befintliga strukturer för samarbete och samverkan

TLV har inom ramen för detta regeringsuppdrag samverkat med ett stort antal aktörer inom bland annat läkemedelsindustrin, regionerna, akademin, andra myndigheter, och med patient- och brukarföreträdare. Vi har även diskuterat utmaningarna och möjligheterna förknippade med precisionsmedicin och ATMP i ett flertal sammanhang. I dessa samtal uttrycks det genomgående ett önskemål av samordning av insatser och vikten av att systemet hänger ihop, oavsett ansvarig huvudman eller finansiär. Baserat på detta vill TLV understryka värdet av att stärka arbetet inom de nationella samverkansstrukturer som redan är etablerade; däribland arbetet inom ramen för life science-strategin, partnerskapet mellan myndigheterna på hälso- och sjukvårdsområdet och regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Utmaningarna med att utvärdera, prissätta och betala för precisionsmedicin och ATMP är inte unika för Sverige. De flesta länder brottas med samma frågor, och vi ser därför både behovet och värdet av att dra lärdomar och erfarenheter av det som görs utanför Sveriges gränser. Vi som myndighet ser även värdet av att delta i och stärka de nordiska och europeiska samarbeten som pågår inom hälsoekonomisk utvärdering och förhandling. Det pågår många internationella samarbetsinitiativ, vissa konkreta och andra mer informella. Typiskt sett kan vi se att de initiativ som ligger tidigt i produkternas livscykel, såsom horisontspaning och vetenskaplig rådgivning, är lättare att enas om och kan göras mellan fler länder. TLV bedömer att tidig vetenskaplig rådgivning kan bidra till en mer ändamålsenlig utveckling av nya läkemedel. Gemensamma utvärderingar av klinisk effekt har potential att spara stora utredningsresurser. Gemensamma prissförhandlingar kan ge små och medelstora köpare ett bättre förhandlingsläge i relation till läkemedelsföretagen.

Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala?

Avslutningsvis vill TLV poängtera att många av de utmaningar och frågeställningar som analyseras och besvaras i denna rapport arbetar TLV redan med på olika sätt. Vi betraktar därför inte flertalet av dessa utmaningar som något helt nytt. Detta innebär även att de slutsatser vi har dragit kring utvecklade hälsoekonomiska analyser kommer att få bäring även på bedömning av behandlingar som inte är precisionsmedicin och ATMP. Det arbete som har genomförts inom ramen för detta uppdrag har inneburit en möjlighet att reflektera över hur metoderna och tillvägagångssätten behöver utvecklas – en utveckling som vi ser behöver fortsätta. TLV vill även betona att en förutsättning för att komma framåt i arbetet är att alla parter, inklusive de företag som ansvarar för prissättning av produkterna, tar sitt ansvar för att hitta långsiktig hållbara lösningar.

Hur vi ska utvärdera och hur vi ska betala? Vår tro och förhoppning är att vi i och med detta arbete har bidragit till en ökad kunskap om och förståelse av vad vi anser vara de viktigaste utmaningarna och hur några av dem bör hanteras. TLV kommer att fortsätta arbeta vidare med att utveckla kunskapen inom detta område. Målet är att effektiva och bra behandlingar ska kunna göras tillgängliga för svenska patienter – till en rimlig kostnad för det offentliga.

Referenser

1. **Regeringskansliet.** En nationell strategi för life science. [Online] 2019.
2. **Europaparlamentet.** Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG. [Online] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=LV>.
3. **Regeringskansliet.** Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Proposition 1996/97:60. [Online]
4. **Rådet för nya terapier.** NT-rådet (Nya terapier). *Nationellt införande av läkemedel.* [Online] 2021. <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/rollerochkontakt-uppgifter/roller/ntradetnyaterapier.5.4771ab7716298ed82ba5e87.html>.
5. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** Klinikläkemedelsuppdraget. *tlv.se.* [Online] [Citat: den 14 04 2021.] <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget.html>.
6. **Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).** MTP-rådet. [Online] 2021. <https://skr.se/halsasjukvard/kunskapsstodvardochbehandling/medicinteknik/mtp-radetsledamoter.31769.html>.
7. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** Medicinteknikuppdraget. *tlv.se.* [Online] [Citat: den 14 04 2021.] <https://www.tlv.se/medicinteknik/medicinteknikuppdraget.html>.
8. **Rådet för nya terapier (NT-rådet).** Förhandling och upphandling. *Nationellt ordnat införande av läkemedel.* [Online] [Citat: den 14 04 2021.] <https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/forhandlingochupphandling.5.4771ab7716298ed82ba97d4d.html>.
9. —. Horizon scanning. *Nationellt införande av läkemedel.* [Online] [Citat: den 14 04 2021.] <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/saarbetarvi/arkiv/horizonscanning.5.4771ab7716298ed82ba97a85.html>.
10. **Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G.** *Methods for the economic evaluation of Health Care Programmes.* Oxford : Oxford University Press, 2015. 978-0199665884.
11. **Gollier, C.** *Pricing the Planet's Future: The Economics of Discounting in an Uncertain World.* Princeton, New Jersey : Princeton University Press, 2013.
12. **Rethink.** Reform Society. *Kostnadsbedömning för introduktion av genterapier.* [Online] 04 2021. [Citat: den 28 04 2021.] <http://www.reform-society.com/ny-rapport-fran-reform-society-sa-mycket-kostar-genterapier/>.
13. **SKR.** Motionssvar: Motion 10 Innovativa läkemedel kräver omgående innovativa finansierings- och betalningsmodeller. 2019.
14. **Myndigheten för vård- och omsorgsanalys.** Precisionsmedicinens påverkan på hälso- och sjukvården. [Online] 2021. <https://www.vardanalys.se/pagaende-projekt/uppdrag-att-analysa-precisionsmedicinens-paverkan-pa-halso-och-sjukvarden/>.

15. **Love-Koh, J., Peel, A., Rejon-Parrilla, J.C. et al.** The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics*. 2018, Vol. 36, ss. 1439–1451.
16. **National Research Council.** Appendix E: Glossary. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington, DC : The National Academies Press, 2011.
17. **Regeringskansliet.** *Färdplan life science – vägen till en nationell strategi*. Stockholm : Näringsdepartementet, 2018.
18. **U.S. Food and Drug, administration.** Precision Medicine. [Online] den 27 09 2018. [Citat: den 31 03 2021.] <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>.
19. **Wreile-Jensen, Sten Erik.** Precisionsmedicin på frammarsch. *Life-time*. [Online] den 05 04 2018. [Citat: den 31 03 2021.] <https://www.life-time.se/framtidens-medicin/precisionsmedicin-pa-frammarsch/>.
20. **Kirsebom, Lisa.** Utredning ska definiera precisionsmedicin. *Life-time*. [Online] den 19 05 2020. [Citat: den 31 03 2021.] <https://www.life-time.se/framtidens-medicin/utredning-ska-definiera-precisionsmedicin/>.
21. **U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.** What is precision medicine? *Medline Plus Trusted Health Information for You*. [Online] den 22 09 2020. [Citat: den 31 03 2021.] <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/definition/>.
22. **Golubnitschaja, Olga, o.a.** Medicine in the early twenty-first century: paradigm and anticipation - EPMA position paper 2016. 2016, Vol. 7, 1, s. 23.
23. **Europeiska unionen.** Europaparlamentets och rådets förordning EG nr 1394/2007. [Online] [Citat: den 14 04 2014.] <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2007R1394:20120702:SV:PDF>.
24. **Hagberg, Hans.** CAR-T-celler, immunologisk cancerbehandling. *Internetmedicin.se*. [Online] den 29 04 2020. [Citat: den 13 04 2021.] <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/car-t-celler-immunologisk-cancerbehandling/>.
25. **Sjölund, Kim.** Karolinska Universitetssjukhuset först i Sverige med att certifieras för CAR-T cellbehandling till patienter med akut lymfatisk B-cellsleukemi. *news.cision.com/Karolinska Universitetssjukhuset*. [Online] den 16 10 2019. [Citat: den 13 04 2021.] <https://news.cision.com/se/karolinska-universitetssjukhuset/r/karolinska-universitetssjukhuset-forst-i-sverige-med-att-certifieras-for-car-t-cellbehandling-till-p,c2933920>.
26. **Jeong, In Cheol, Bychkov, David och Searson, Peter C.** Wearable Devices for Precision Medicine and Health State Monitoring. May 2019, Vol. 66, 5, ss. 1242-1258.
27. **Medituner.** Asthmatuner. *Asthmatuner*. [Online] 2018. [Citat: den 31 03 2021.] <https://asthmatuner.se/>.
28. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel via alternativa datakällor. *www.tlv.se*. [Online] Oktober 2020. [Citat: den 19 04 2021.]
29. **Region Västerbotten.** Vitbok: Tillsammans för tillgängliggörande av avancerade terapier och nya innovativa läkemedelsbehandlingar för patienter med sällsynta och svåra sjukdomar i Sverige. *Region Västerbotten*. [Online] 02 2021.

[Citat: den 20 04 2021.]

https://www.regionvasterbotten.se/VLL/Filer/RV_Vitbok%20Tillsammans%20of%20C3%B6r%20tillg%C3%A4ngligg%C3%B6rande_20210228_HIGH.pdf.

30. **Rådet för nya terapier (NT-rådet)**. Nationellt ordnat införande, Kymriah.

Janusinfo. [Online] [Citat: den 19 04 2021.]

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/kymriahtisagenleucel.4.7c82b0fc1638b8db71b1bdfe.html>.

31. —. Nationellt införande av läkemedel, Yescarta. *Janusinfo*. [Online] [Citat: den 19 04 2021.]

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/produktinfo/yescartaaxicabtageniciloleucel.4.737fc4451643b8af77bdb09.html>.

32. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket**. Underlag för beslut om subvention; Alunbrig. *tlv.se*. [Online] 07 2020. [Citat: den 19 04 2021.]

https://www.tlv.se/download/18.69204a2c173163d796739d65/1594038231136/bes200702_beslutsunderlag_alunbrig.pdf.

33. —. Underlag för beslut om subvention, Viktrakvi. *tlv.se*. [Online] 10 2020.

[Citat: den 19 04 2021.]

https://www.tlv.se/download/18.7782448f1754f3d6553480b9/1603884610022/bes201022_beslutsunderlag_vitrakvi.pdf.

34. —. Underlag för beslut i regionerna, Zynteglo. *tlv.se*. [Online] 04 2020. [Citat: den 19 04 2021.]

https://www.tlv.se/download/18.1ee533eb171f50617c136303/1589205710767/bes200430_underlag_zynteglo.pdf.

35. —. Underlag för beslut i regionerna, Foundation One. *tlv.se*. [Online] 05 2019.

[Citat: den 19 04 2021.]

https://www.tlv.se/download/18.799boagf16b90299688537e/1561558754577/bes190529_foundation_one.pdf.

36. **Swedish Medtech**. *Medicinteknik för framtiden - beslutsunderlag för införandet av medicinteknik*. 2017.

37. **National Institute for Clinical Excellence**. *Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours*. u.o. : National Institute for Clinical Excellence, 2020.

38. **Sveriges Kommuner och Landsting (SKR)**. *Nationella KPP-principer version 4*. <https://webbutik.skr.se/bilder/artiklar/pdf/7585-881-4.pdf?issuusl=ignore> : Sveriges Kommuner och Landsting, 2020.

39. **Duarte A, M Corbett, A Gross, R Walker, M Harden, L Bojke, M Simmonds**. *Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive advanced solid tumours*. York : CRD and CHE Technology Assessment Group, University of York,, 2019.

40. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket**. *Vitrakvi (larotrectinib) underlag för beslut om subvention*. Stockholm : Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2020.

41. **Henriksson M, Gruneau L**. Hälsoekonomiska aspekter av precisionsmedicin och ATMP. CMT Rapport 2021:1. [Online] 2021. <https://liu.se/artikel/cmt-halsoekonomiska-utvarderingar-precisionsmedicin->

42. **San Miguel L, Hulstaert F**. The importance of test accuracy in economic evaluations of companion diagnostics. *Journal of Comparative Effectiveness reserach*. 2015, Vol. 4(6), 569–577.

43. **Harnan S, Tappenden P, Cooper K, et al.** Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. . *Health Technology Assessment*. 2019, Vol. Jun;23(30):1-328.
44. **IQVIA Institute.** *Global Oncology Trends 2019. Therapeutics, Clinical Development and Health System Implications*. . u.o. : IQVIA, 2019.
45. **Towse, A., Lothgren, M., Steuten, L., and Bruce, A.,.** *Why we need a new Outcomes-based Value Attribution Framework for Combination Regimens in Oncology: OHE Consulting Report*. London : Office of Health Economics, 2021.
46. **Davis, S. et al.** *Assessing technologies that are not cost-effective at zero price*. Sheffield : NICE Decision Support Unit, 2014.
47. **SOU 2018:89.** *Tydligare ansvar och regler för läkemedel*. u.o. : Statens offentliga utredningar, 2018.
48. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Rapport om utvecklingsarbete för kombinationsbehandlingar*. 2020.
49. **Läkemedelsindustriföreningen.** *lif.se*. [Online] 02 2021. [Citat: den 19 04 2021.] <https://www.lif.se/globalassets/pdf/skrivelser-2021/hemstallan-kombinationsuppdrag.pdf>.
50. **Lakdawalla D, J Doshi, L Garrison, C Phelps , A Basu, P Danzon.** Defining Elements of Value in Health Care — A Health Economics Approach:An ISPOR Special Task Force Report. *Value in Health*. 2018, Vol. 21.
51. **Whittal A, M Meregaglia, E Nicod;.** The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Rare Diseases and Implications for Health Technology Assessment. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2021, Vol. 19 januari.
52. **National Institute for Clinical Excellence.** *Guide to the methods of technology*. London : National Institute for Clinical Excellence, 2013.
53. **Garrison L, Mestre-Ferrandiz J, Zamora B.** *The value of knowing and knowing the value* . 2016.
54. **Lee D, Peter J Neumann, John A Rizzo.** Understanding the medical and nonmedical value of diagnostic testing. *Value Health* . 2010, Vol. Mar-Apr 2010;13(2):310-4.
55. **Neumann P, J Cohen, J Hammitt, T Concannon, H Auerbach, C Fang, D Kent.** Willingness-to-pay for predictive tests with no immediate treatment implications: a survey of US residents. *Health economics*. 2012, Vol. Mar;21(3):238-51.
56. **Denberg T D, T V Melhado, J M Coombes, B L Beaty, K Berman, T E Byers et al.** Predictors of nonadherence to screening colonoscopy. *J Gen Med*. 2005, Vol. 20.
57. **Lin Pei-Jung, Michael J Cangelosi, David W Lee, Peter J Neumann.** Willingness to pay for diagnostic technologies: a review of the contingent valuation literature. *Value Health*. 2013, Vol. 16(5):797-805.
58. **Coyle D, I Durand-Zaleski, J Farrington, L Garrison, J Graf von der Schulenburg, W Greiner, L Longworth, A Meunier, A Moutié, S Palmer, Z Pemberton-Whiteley, M Ratcliffe, J Shen, D Sproule, K Zhao, K Shah.** HTA methodology and value frameworks for evaluation and policy making for cell and gene therapies. *The European Journal of Health Economics*. 2020, Vol. 21, pages1421–1437.
59. **Jönsson B, G Hampson, J Michaels, A Towse, M Graf von der Schulenburg, O Wong.** Advanced therapy medicinal products and health

- technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *The European Journal of Health Economics*. 2019, Vol. 20:427–438.
60. **Lakdawalla D N, J A Romley, Y Sanchez, J R Maclean, J R Penrod, T Philipson.** How cancer patients value hope and the implications for cost-effectiveness assessments of high-cost cancer therapies. *Health Affairs*. 2012, Vol. 31(4):676-82.
61. **Garrison L, Mestre- Ferrandiz J, Zamora B.** *The Value of Knowing and Knowing the Value: Improving the Health Technology Assessment of Complementary Diagnostics*. 2016.
62. **Drummond M, P J Neumann, S D Sullivan, F-U Fricke 4, S Tunis, O Dabbous, M Toumi.** Analytic Considerations in Applying a General Economic Evaluation Reference Case to Gene Therapy. *Value Health*. 2019, Vol. 22(6):661-668.
63. **Pearson S, D A. Ollendorf, R H. Chapman.** New Cost-Effectiveness Methods to Determine Value-Based Prices for Potential Cures: What Are the Options? *Value in Health*. 2019, Vol. Volume 22, Issue 6, Pages 656-660.
64. **Cook J P, J H Golec, J A Vernon, G H Pink.** Real Option Value and Path Dependence in Oncology Innovation. *International Journal of the Economics of Busines*. 2011, Vol. Volume 18, Issue 2.
65. **Sanchez Y, John R. Penrod, Xiaoli Lily, John Romley.** The Option Value of Innovative Treatments in the Context of Chronic Myeloid Leukemia. *ajmc*. 2012, Vol. 18.
66. **Snider J T, J A Romley, W B Vogt, T J Philipson.** The option value of innovation. *Forum for health economics and policy*. 2012, Vol. Apr 18;15(2).
67. **Garrison L P, S Kamal-Bahl, A Towse.** Toward a Broader Concept of Value: Identifying and Defining Elements for an Expanded Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017, Vol. Feb;20(2):213-216.
68. **Institute for clinical and economic review.** *Adapted Value Assessment Methods for High-Impact "Single and Short-Term Therapies" (SSTs)*. u.o. : Institute for clinical and economic review, 2019.
69. **Husereau D.** How do we value a cure. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2015, Vol. 15(4):551-5.
70. **Hampson, G., Mott, D., Shah, K., and Devlin, N.** *Public Preferences for Health Gains and Cures: A Discrete Choice Experiment*. u.o. : Office of health economics, 2019.
71. **V, Prasad.** Use of the Word "Cure" in the Oncology Literature. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015, Vol. 32(5):477-83.
72. **SOU 2000:86.** *Den nya läkemedelsförmånen*. 2000.
73. **Meltzer D.** Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *Journal of health economics*. 1997, Vol. Feb;16(1):33-64.
74. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Zytiga (abirateron) hälsoekonomiskt underlag*. 2012.
75. **Trafikverket.** *Analysmetod och samhällsekonomiska kalkylvärden för transportsektorn: ASEK 7.0 Kapitel 5 Tillämpade kalkylmodeller och generella kalkylvärden*. 2020.
76. **Vreman R, J Bouvy, L Bloem, A Hövels, A Mantel-Teeuwisse, H Leufkens, W Goettsch.** Weighing of Evidence by Health Technology Assessment Bodies: Retrospective Study of Reimbursement Recommendations for Conditionally

Approved Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutic*. 2019, Vol. Mar; 105(3): 684–691.

77. **Persson U, Olofsson S, R Althin, A Fridhammar.** *Värdering och betalning för avancerade terapiläkemedel (ATMP)*. Lund : Institutet för hälsoekonomi, 2019.

78. **Stennek J.** *Om diskontering vid värdering av läkemedel*. 2021.

79. **Bergman M, Björnerstedt J, Stennek J.** *Modeller för att värdera, betala och finansiera ATMP - en samhällsekonomisk analys*. 2021.

80. **Sveriges kommuner och regioner (SKR).** Positionsrapport: Sverige behöver ett modernt regelverk för läkemedel. *SKR*. [Online] 03 2021. [Citat: den 20 04 2021.]

[https://skr.se/download/18.71b542201784abfbf7a64099/1617274774884/WEBB-13-20-00249-SKR-Positionsrapport-lakemedel-2021%20\(2\).pdf](https://skr.se/download/18.71b542201784abfbf7a64099/1617274774884/WEBB-13-20-00249-SKR-Positionsrapport-lakemedel-2021%20(2).pdf)

81. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Zynteglo Underlag för beslut i regionerna*. u.o. : Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2020.

82. —. Hälsoekonomisk bedömning av Zolgensma (onasemnogen abeparvovek). 2021. [Online]

https://www.tlv.se/download/18.2481e10b177db4d6doab7bof/1615549930200/bed210224_zolgensma.pdf

83. **Danzon P.** Affordability Challenges to Value-Based Pricing: MassDiseases, Orphan Diseases and Cures. *Value in health*. 2018, Vol. 21, 252 – 257.

84. **Edlin FR, Hall P, Wallner K, McCabe C.** Sharing risk between payer and provider by leasing health technologies: an affordable and effective reimbursement strategy for innovative technologies? *Value in health*. 2014, Vol. 17(4):438–444.

85. **Montazerhodjat V, Weinstock D, Lo A.** Buying cures versus renting health: financing health care with consumer loan. *Sci Transl Med*. 2016, Vol. 8(327):327ps6.

86. **Towse A, E Fenwick.** Uncertainty and Cures: Discontinuation, Irreversibility, and Outcomes-Based Payments: What Is Different About a One-Off Treatment? *Value in health*. 2019, Vol. 22(6):677–683.

87. **Statens beredning för med och soc utv (SBU).** *Värdering av effektivitet i klinisk vardag – Statistiska strategier för att hantera skillnader i behandlings-effektivitet mellan randomiserade kliniska prövningar och praktik. Ett regeringsuppdrag från Socialdepartementet*. u.o. : SBU-rapport nr 256, 2016.

88. **Konkurrensverket.** *Upphandlingsreglerna - en introduktion*. 2020.

89. **SOU 2018:89.** Tydligare ansvar och regler för läkemedel. 2019.

90. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Uppföljning av cancerläkemedel och andra läkemedel vid alaternativa datakällor*. 2020.

91. **Rådet för nya terapier (NT-rådet).** Yescarta (axikabtagenciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL). NT-rådets yttrande till regionerna 2019-09-06. [Online] 2019.

[https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucel-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucel-(Yescarta)-190906.pdf)

92. **OECD.** *Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states*. 2019.

93. **School of pharmacy, University of Washington.** Performance based risk sharing database. [Online] [Citat: den 20 04 2021.]
https://depts.washington.edu/pbrs/view.php?view_ID=731 .
94. **Pharma Boardroom.** [Online] [Citat: den 29 04 2021.]
<https://pharmaboardroom.com/facts/european-medicines-agency-ema-advanced-therapy-medicinal-product-atmp-approvals/>.
95. **Jørgensen.** Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access and Health Policy*. 2020, Vol. 8.
96. **Farmaco, Agenzia Italiana del.** [Online]
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1258397/Scheda_Registro_ZOLGENS_MA_SMA_648_18.11.2020.zip.
97. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Utvecklad uppföljning med hjälp av data från exempelvis nationella tjänsteplattformen, dnr 1694/2020*. 2021.
98. **XX.**
99. *The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment.* **Love-Koh, James, o.a.** 12 2018, *PharmacoEconomics*, Vol. 36, ss. 1439-1451.
100. **Akhmetov I, R Bubnov.** Assessing value of innovative molecular diagnostic tests in the concept of predictive, preventive, and personalized medicine. *The EPMA Journal*. 2015, Vol. 2015 6:19.
101. **Goldman D, C Gupta, E Vasudeva, K Trakas 3, R Riley, Darius Lakdawalla 1, D Agus, N Sood, A Jena, T Philipson.** The Value of Diagnostic Testing in Personalized Medicine. *Forum for Health Economics and Policy*. 2013, Vol. Sep 1;16(2):S87-S99.
102. **Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.** *Luxturna Underlag för beslut i regionerna*. u.o. : Tandvårds och läkemedelsförmånsverket, 2019.
104. **Yuri Sanchez, John R. Penrod, Xiaoli Lily Qiu, John Romley.** The Option Value of Innovative Treatments. *ajmc*. 2012, Vol. 18.
105. **Furberg Bengt.** Surrogatmått - en ersättning för det man egentligen vill mäta. *Läkartidningen*. 2002, Vol. 99, 15.

Bilagor

Bilaga 1. Analys av betydelsen av ett tests sensitivitet och specificitet

Avsnitt 4.3.1

Vi visar här uttrycket för den så kallade *incremental net monetary benefit* (INMB).¹⁹

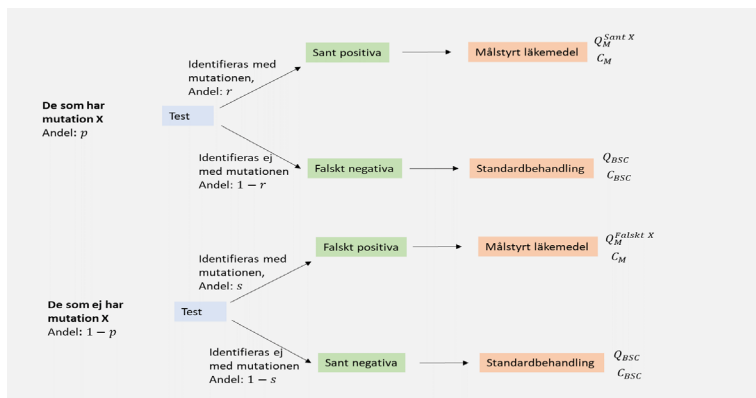
Det är lättast att ställa upp uttrycket för vårt exempel om vi utgår från figuren nedan. Vi tänker oss alltså att det finns två olika tester, *Nytt* och *Etablerat*, där r och s är olika.

Sensitiviteten definieras som sannolikheten för positivt utfall (att mutationen finns) för en individ som har mutationen. Detta är r .

Specificiteten definieras som sannolikheten för negativt utfall (att mutationen inte finns) för en individ som inte har mutationen. Detta är $1-s$.

Vi antar alltså att testet *Nytt* har både bättre sensitivitet och specificitet än testet *Etablerat*, men att *Nytt* också kostar mer, det vill säga

$$r^{Nytt} > r^{Etabl}, 1 - s^{Nytt} > s^{Etabl} \text{ samt } C_{test}^{Nytt} > C_{test}^{Etabl}.$$



¹⁹ Relationen mellan INMB och ICER är som följer, om behandling A och B ska jämföras:

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{Q_A - Q_B} < k$$

där k är betalningsvilja per vunnen QALY.

$$INMB = k(Q_A - Q_B) - (C_A - C_B)$$

$$INMB = C_{test}^{Nytt} - C_{test}^{Etabl} + p(r^{Nytt} - r^{Etabl}) \left[\underbrace{k(Q_M^{SantX} - Q_{BSC}) - (C_M - C_{BSC})}_{\substack{\text{Net monetary benefit för sant positiva,} \\ \text{antas vara } > 0}} \right] +$$

$$(1 - p)[(1 - s^{Nytt}) - (1 - s^{Etabl})] \left[\underbrace{k(Q_M^{FalsktX} - Q_{BSC}) - (C_M - C_{BSC})}_{\substack{\text{Net monetary benefit för falskt positiva,} \\ \text{antas vara } < 0}} \right]$$

där k är betalningsvilja per QALY, Q är QALY och C är kostnad.

Vi ser då att

- ju större skillnad i testkostnad, $C_{test}^{Nytt} - C_{test}^{Etabl}$, desto större INMB
- ju större skillnad i sensitivitet, desto större INMB:

$$\frac{dINMB}{d(r^{Nytt} - r^{Etabl})} > 0$$

- ju större skillnad i specificitet, desto större INMB:

$$\frac{dINMB}{d[(1 - s^{Nytt}) - (1 - s^{Etabl})]} > 0$$

- ju större "net monetary benefit" för sant positiva, desto större INMB
- ju större "net monetary benefit" för falskt negativa, desto större INMB.

Bilaga 2. Sammanställning: Länder med utfallsbaserade avtal för ATMP-produkter

Läkemedel (ATMP)	Länder som har eller har förhandlat om utfallsbaserade avtal för denna produkt	År	Avtalslängd	Avtalstyp	Sammanfattning
Strimvelis	Italien	2016		PLR	Avtal med pengarna-tillbaka-garanti om patientens hälsa försämras efter behandling.
Luxturna	USA	2018			Rabatter om Luxturna inte är effektivt inom 30 till 90 dagar, eller efter 30 månader. Utfallsmått: "Full-field light sensitivity threshold (FST) testing scores".
Kymriah	Frankrike	2019		CED	Marknadstillträde givet årliga uppföljningar av kliniska studier och data som genereras efter tillträde.
Kymriah	Tyskland	2019		PLR	Rabatter beroende på utfall. Utfallsmått: patienten dör inom en viss tid.
Kymriah	Storbritannien	2019	4 år	CED	Framtida omvärderingar av pris beror på uppföljning av kliniska studier och data som genereras efter tillträde.
Kymriah	Italien	2019		PLR	Tre delbetalningar beroende på utfall.
Kymriah	Spanien	2019		PLR	Två delbetalningar beroende på utfall för enskilda patienter.
Kymriah	USA	2017		PLR	Betalning endast för patienter som svarar inom första månaden av behandling.
Yescarta	Frankrike	2019		CED	Tidsbegränsat tillträde givet uppföljning av kliniska studier samt generering och uppföljning av RWD efter tillträde.
Yescarta	Storbritannien	2019	3 år	CED	Tillträde med uppföljning av kliniska studier (ZUMA-1) samt data som genereras efter tillträde.
Yescarta	Tyskland	2019		PLR	Rabatter beroende på utfall för enskilda patienter.
Yescarta	Italien	2019		PLR	Tre delbetalningar som beror på utfall för enskilda patienter.
Yescarta	Spanien	2019		PLR	Två delbetalningar som beror på utfall för enskilda patienter.
Zynteglo	Tyskland** Frankrike** Storbritannien** Italien**	2020	5 år	PLR	Delbetalningar under fem år. Efter initial betalning på 315 000 euro betalas samma summa enbart om patienten fortsätter att svara på behandlingen.
Zolgensma	Italien	2020		AAP*	

* "Accordo appropriatezza prescrittiva". ** Förhandlingar om/utvärdering av införande i förmån.