

# Hur ska vi utvärdera och hur ska vi betala?

Hälsoekonomiska bedömningar och betalningsmodeller för precisionsmedicin och ATMP

April 2021

# 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 genskvens 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 behandlingskedjan. 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 totala kostnad 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 rekquireras 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 hälsovinster, 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. LV 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.