

Konsekvensutredning rörande förslag till ändringar i TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2)

1. Inledning.....	5
<i>TLV:s beslut sker med utgångspunkt i hälso- och sjukvårdens etiska plattform</i>	6
<i>De allmänna råden för ekonomiska utvärderingar och syftet med dessa</i>	7
<i>Vad denna konsekvensutredning berör</i>	7
<i>Kontaktpersoner vid frågor.....</i>	8
2. Redovisning enligt 6 § förordningen (2007:1244) om konsekvensutredning vid regelgivning 8	
<i>En beskrivning av problemet.....</i>	8
<i>Val av jämförelsealternativ.....</i>	8
<i>Indirekta jämförelser</i>	9
<i>Betalningsviljestudier.....</i>	10
<i>Vad som sägs om jämförelsealternativ, indirekta jämförelser och betalningsviljestudier i förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m.....</i>	11
<i>Varför TLV föreslår dessa förändringar</i>	13
3. Förslag till ändringar	13
4. Konsekvenser av de ändringar som föreslås	16
<i>Syftet med föreslagna ändringar</i>	16
<i>Uppgifter om vilka intressenter som berörs av förslaget</i>	16

<i>Konsekvenser för berörda företag av föreslagna ändringar</i>	16
<i>Kan regleringen få effekter av betydelse för företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt?</i>	17
Beskrivning av vilken tidsåtgång regleringen kan föra med sig för företagen och vad regleringen innebär för företagens administrativa kostnader	17
Beskrivning av i vilken utsträckning regleringen kan komma att påverka konkurrensförhållandena för företagen	17
Beskrivning av hur regleringen i andra avseenden kan komma att påverka företagen och om särskilda hänsyn behöver tas till små företag till reglernas utformning	17
<i>Konsekvenser för patienter och förskrivare av de föreslagna ändringarna</i>	17
<i>Konsekvenser för hälso- och sjukvårdens huvudmän av de föreslagna ändringarna</i>	17
<i>Konsekvenser för staten av de föreslagna ändringarna</i>	17
<i>Uppgifter om de bemyndiganden som TLV:s beslutanderätt grundar sig på</i>	18
<i>Bedömning av om regleringen överensstämmer med eller går utöver de skyldigheter som följer av Sveriges anslutning till Europeiska unionen</i>	18
Transparensdirektivet 89/105/EEG.....	18
Anmälningsskyldighet enligt anmälningsdirektivet (98/34/EG)	19
Anmälningsskyldighet enligt tjänstedirektivet (2006/123/EG)	19
<i>Bedömning av om särskilda hänsyn behöver tas när det gäller tidpunkten för ändringarna och om det finns behov av speciella informationsinsatser</i>	19
5. En beskrivning av alternativa lösningar till att ändra de allmänna råden och vilka effekterna blir om en ändring inte kommer till stånd	20
Appendix 1 – Nu gällande version av de allmänna råden	21
Appendix 2 – Förslag till ny lydelse av de allmänna råden	23
Appendix 3 – Fördjupad analys	25
1. DET MEST KOSTNADEFFEKTIVA AV DE I SVERIGE TILLGÄNGLIGA BEHANDLINGALTERNATIVEN BÖR UTGÖRA RELEVANT JÄMFÖRELSEALTERNATIV.	25
<i>Alternativa förslag</i>	27
<i>Risikanalys</i>	28
i. Riskerar vårdgivare och patienter att hänvisas till behandlingsalternativ som saknar klinisk relevans?	28

ii.	Riskerar nya läkemedel att inte beviljas förmån eftersom priset har lagts för högt?.	29
2.	ENDAST BEHANDLINGSMÖJLIGHETER SOM ÄR KLINISKT RELEVANTA KAN VARA AKTUELLA SOM JÄMFÖRELSEALTERNATIV	30
	Alternativa förslag	32
	Riskanalys	32
i.	Kan möjligheten att utesluta ett behandlingsalternativ som jämförelsealternativ överanvändas?	33
ii.	Kan olika bedömningar i TLV:s beslut uppfattas som inkonsekvenser?	33
3.	ÄVEN LÄKEMEDEL SOM ANVÄNDS UTANFÖR GODKÄND INDIKATION KAN UTGÖRA JÄMFÖRELSEALTERNATIV	34
	Alternativa förslag	37
	Riskanalys	38
i.	Strider jämförelser med läkemedel utanför indikation mot lagstiftningen?	40
ii.	Leder jämförelser med läkemedel utanför indikation till otillåten marknadsföring?	43
iii.	Innebär jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation ett patientsäkerhetsproblem?	44
iv.	Täcks inte skador som uppkommer till följd av användning av läkemedel utanför indikation av Läkemedelsförsäkringen?	47
v.	Underminerar jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation godkännandeprocessen?	48
vi.	Innebär jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation att patienter riskerar att inte få tillgång till angelägna godkända läkemedel och att incitament för investering i utveckling av läkemedel hotas?	50
4.	ÄVEN LÄKEMEDEL SOM INTE INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNAS KAN UTGÖRA JÄMFÖRELSEALTERNATIV	54
	Alternativa förslag	58
	Riskanalys	59
i.	Riskerar jämförelser att göras med behandlingsalternativ som inte är kostnadseffektiva?	59
ii.	Kan osäkerheter om jämförelsealternativets pris försvåra analysen?	60
iii.	Riskerar patienter att hänvisas till läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna?	60
5.	FLER ÄN ETT BEHANDLINGSMÖJLIGHETER KAN UTGÖRA JÄMFÖRELSEALTERNATIV	62
	Alternativa förslag	63

<i>Risikanaly</i>	63
6. FÖRTYDLIGANDE OM INDIREKTA JÄMFÖRELSE	64
<i>Alternativa förslag</i>	68
<i>Risikanaly</i>	68
7. FÖRTYDLIGANDE OM BETALNINGSVILJESTUDIER	68
<i>Risikanaly</i>	72
i. Kan ett restriktivt förhållningssätt till betalningsviljestudier påverka incitamenten för företag att utveckla behandlings- och användarrelaterade egenskaper för sina produkter?	
72	
Referenser	74

1. Inledning

Det värdebaserade systemet för subvention och prissättning av läkemedel ska stimulera till att patienter får tidig tillgång till bra, kostnadseffektiva och innovativa läkemedel samtidigt som det säkerställer kostnadseffektivitet under läkemedlens hela livscykel (prop.2013/14:93 s. 52 ff).

Handläggningstiden för nya originalläkemedel ska enligt 9 § förordningen (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m. inte överstiga 180 dagar. Den genomsnittliga handläggningstiden var 115 dagar år 2015¹. Även om handläggningstiden har påbörjats, är det inte ovanligt att TLV under utredningens gång kommer fram till att ytterligare underlag behövs. I sådana fall skickar TLV en begäran om komplettering till företaget, ofta med en veckas svarstid. Svarstiden ingår i handläggningstiden. Om företaget behöver längre svarstid för att komma in med kompletterande underlag och analyser än TLV berett tillfälle till kan företaget begära uppskov med att lämna in underlaget. Vid uppskov "stoppas klockan" i handläggningen, vilket innebär att uppskovstiden inte räknas in i de 180 tillåtna handläggningsdagarna.

Till följd av sådana klockstopp kan beslut om vissa ärenden fattas mer än 180 dagar efter att ansökan skickades in. Kompletteringar av ärenden – oavsett om de föranleder klockstopp eller inte – är dessutom resurskrävande för både företagen och för TLV. Långa handläggningstider för angelägna läkemedel innebär en oönskad fördröjning av den tid det tar innan läkemedlen kan komma till användning i vården. Många av de kompletteringar som TLV begär in från företagen skulle kunna undvikas om det av TLV:s allmänna råd och handbok till företag framgår tydligare vilket underlag som efterfrågas.

Både för patienter, hälso- och sjukvårdspersonal, landsting och läkemedelsföretag är det viktigt att systemet är transparent och förutsägbart. Systemet ska så långt som möjligt bidra till bra och effektiva läkemedel för den enskilde samtidigt som det också ska möjliggöra god kostnadskontroll.

TLV bedömer att de allmänna råden behöver uppdateras och förtydligas för att bättre återspegla TLV:s arbetssätt. Det krävs således en tydlighet om exempelvis i vilka situationer som TLV anser att jämförelse ska ske mot ett annat läkemedel än vad som förefaller vara det uppenbara jämförelsealternativet. Ett sådant förtydligande bidrar till konsekventa bedömningar och större säkerhet för alla berörda.

Mot bakgrund av ovanstående bedriver TLV ett brett utvecklingsarbete som bland annat omfattar effektivisering av arbetssättet i utredningarna. En grundläggande del i detta arbete är att utveckla och förtydliga de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar avseende de kriterier som styr

¹ TLV:s årsredovisning 2015.

valet av jämförelsealternativ. Avsikten med detta arbete är att reducera risken för misstolkningar och behovet av omfattande kompletteringar. Förutsättningarna för ansöknings- och utredningsarbetet kan av detta utvecklingsarbete bli enklare och mindre resurskrävande – både för företagen och för TLV. Avsikten är också att ändringarna ska underlätta en konsekvent hantering av ärenden. Ökad tydlighet i detta avseende kan också bidra till kortare handläggningstider, även om dessa påverkas av många andra faktorer, exempelvis antal ärenden.

TLV:s beslut sker med utgångspunkt i hälso- och sjukvårdens etiska plattform

Utgångspunkten vid TLV:s prövning av en subventionsansökan är om villkoren för subvention är uppfyllda enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Enligt detta lagrum ska pris och subvention fastställas om kostnaden för att använda läkemedlet är rimlig ur medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Besluten ska enligt samma lagrum också fattas utifrån 2 § hälso- och sjukvårdslagen, som anknyter till de tre principer som riksdagen tidigare beslutat om. Dessa principer ska gälla vid prioriteringar inom alla typer av offentligt finansierad hälso- och sjukvård (se propositionen 2001/02:63 De nya läkemedelsförmånerna s. 44 ff., jfr propositionen 1996/97:60 Prioriteringar i hälso- och sjukvården s. 19 ff.).

De tre principerna är;

- *Människovärdesprincipen* innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet.
- *Behovs- och solidaritetsprincipen* innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården
- *Kostnadseffektivitetsprincipen* innebär att vid val mellan olika åtgärder bör en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, eftersträvas.

Människovärdesprincipen är en övergripande princip som kan sägas utgöra en ram inom vilken prioriteringsbeslut alltid måste ske. De två övriga principerna är mindre absoluta, i bemärkelsen att en avvägning mellan dem bör göras. Medan behovs- och solidaritetsprincipen handlar om att den hälso nytta som skapas ska vara solidariskt fördelad – huvudsakligen att mer vård ska ges till de som i ursprungsläget har svårare tillstånd – så anger kostnadseffektivitetsprincipen mängden hälso nytta som skapas per satsad krona.

Förmånssystemet vilar på grundsatsen att samhällets kostnad för ett läkemedel måste vägas upp av den ökade nyttan som läkemedlet tillför samhället och patienterna, den s.k. marginalnyttan. Det är också därför det alltid ska ske en sammanvägd bedömning av alla tre principerna i 15 § förmånslagen. Bedömningen ska göras med ett brett helhetsperspektiv så att samhällets pengar

utmynnar i så mycket medicinsk nytta som möjligt². En ytterligare förutsättning för att läkemedlet ska uppfylla kriterierna i 15 § är det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315)³ är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

De allmänna råden för ekonomiska utvärderingar och syftet med dessa

De allmänna råden för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2)⁴ började gälla 2003, kort efter att myndigheten bildades. Innehållet i dessa riktar sig till de företag som ansöker om att ett visst läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och som till ansökan bifogar en hälsoekonomisk beräkning av produktens kostnadseffektivitet. Syftet med de allmänna råden är att ge företag vägledning om hur TLV anser att en hälsoekonomisk analys bör utföras. Informationen i de allmänna råden är strukturerad i punktform.

Sedan de allmänna råden trädde i kraft har de blivit reviderade vid ett tillfälle. Bakgrunden till revideringen av de allmänna råden (TLVAR 2015:1) är den översyn som TLV initierade hösten 2013 vilken innebar att se över myndighetens tillämpning av sjukvårdens etiska plattform vid prissättning och subvention inom läkemedelsförmånerna. Mot bakgrund av översynen av sjukvårdens etiska plattform ville TLV säkerställa att beslut och beslutsunderlag hos myndigheten inte riskerar att komma i konflikt med de värden som människovärdesprincipen, den övergripande principen i hälso- och sjukvårdens etiska plattform, ger uttryck för (prop. 2013/14:93, s. 55 ff, jfr med 1669/97:60 s 19 ff och prop. 2001/02:63 s. 44 ff). Förändringarna syftade också till att öka transparensen i beslutsunderlagen, så att det tydligt framgår vilka kostnader som är inkluderade i analyserna eller hur stor roll olika typer av kostnader spelar i specifika ärenden. TLV fattade beslut om förändringen i myndighetens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2015:1) i januari 2015.

Vad denna konsekvensutredning berör

Denna konsekvensutredning berör främst förändringar i punkt 3 och 5 i de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2015:1) avseende val av jämförelsealternativ, indirekta jämförelser och betalningsviljestudier. Punkten 1 och 5 innehåller därutöver redaktionella ändringar vilka inte ändrar något i sak. Dessa ändringar diskuteras inte utförligt i konsekvensutredningen.

² Prop. 2001/02:63 s. 46 f. Jfr med Kammarrättens i Stockholm dom den 19 juli 2006, mål nr 3888-05, [Xyzal].

³ I paragrafen anges grundläggande krav på läkemedel.

⁴ http://www.tlv.se/Upload/Lagar_och_foreskrifter/TLVAR_2015_1.pdf.

Kontaktpersoner vid frågor

Medicinske utredaren Jonas Lindblom, e-post: jonas.lindblom@tlv.se.

Hälsoekonomen Daniel Högberg, e-post: daniel.hogberg@tlv.se

Juristen Katarina Zackrisson Persson, e-post: katarina.zackrisson-persson@tlv.se

2. Redovisning enligt 6 § förordningen (2007:1244) om konsekvensutredning vid regelgivning

En beskrivning av problemet

I denna konsekvensutredning föreslås ändringar av två punkter: punkt 3 om val av jämförelsealternativ (val av jämförelsealternativ och indirekta jämförelser) och punkt 5 om analytisk metod (betalningsviljestudier).

Punkten 1 innehåller en redaktionell ändring med anledning av att myndigheten numera heter Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Punkten 5 innehåller redaktionella ändringar som innebär att de engelskspråkiga uttrycken avlägsnats från texten, samt ett terminologiskt förtydligande. De redaktionella ändringarna i punkterna 1 och 5 innebär inte någon ändring i sak och diskuteras inte utförligt i konsekvensutredningen.

Val av jämförelsealternativ

TLV fattar beslut om att läkemedel ska ingå läkemedelsförmånerna utifrån en så kallad värdebaserad prissättning som regleras i förmånslagen och som följer av hälso- och sjukvårdens etiska plattform. Detta innebär att nyttan och kostnaderna för ett nytt läkemedel ska sättas i relation till nytta och kostnader för ett relevant jämförelsealternativ. I normalfallet måste företaget kunna påvisa att det nya läkemedlet tillför en större nytta än jämförelsealternativet om läkemedlet ska kunna beviljas ett högre pris med samma subventionsstatus⁵. Enligt behovs- och solidaritetsprincipen är det sjukdomens svårighetsgrad som avgör betalningsviljan för ett läkemedel. Den relativa kostnadseffektiviteten, kostnad per nyttoenhet, beräknas enligt följande formel:

$$\text{Kostnad per nyttoenhet} = \frac{\text{Kostnad}_{(\text{läkemedel 1})} - \text{Kostnad}_{(\text{läkemedel 2})}}{\text{Nytta}_{(\text{läkemedel 1})} - \text{Nytta}_{(\text{läkemedel 2})}}$$

⁵ Det kan finnas undantag till detta, till exempel när behovet av sortimentsbredd är mycket stort.

Om det nya läkemedlet (läkemedel 1 i formeln) jämförs med ett behandlingsalternativ (läkemedel 2) som har snarlik effekt men till en lägre kostnad blir kostnaden per nyttoenhet för det nya läkemedlet hög. Om det nya läkemedlet i stället jämförs med ett mindre effektivt läkemedel, eller med ingen behandling, blir kostnaden per nyttoenhet lägre eftersom skillnaden i nytta kan vara stor. Valet av jämförelsealternativ har därför stor betydelse för utfallet i en hälsoekonomisk utvärdering, och vilket jämförelsealternativ som väljs kan vara direkt avgörande för om det nya läkemedlet bedöms som kostnadseffektivt eller inte. I situationer där osäkerheten i bedömningen av nytta eller kostnadseffektivitet är för stor i relation till jämförelsealternativet har TLV ofta avslagit ansökan.

Otydlighet om vilka kriterier som gäller för val av jämförelsealternativ leder ibland till tidskrävande kompletteringar, stor resursåtgång i utredningsarbetet och onödigt långa handläggningstider. TLV:s rutiner för val av jämförelsealternativ i ekonomiska utvärderingar har utvecklats över tid och vunnit stöd hos domstolarna⁶. Detta, i kombination med att det finns ett tolkningsutrymme i frågan i den gällande versionen av de allmänna råden, har bidragit till att det finns ett behov av att förtydliga vilka kriterier som styr valet av jämförelsealternativ. Ett förtydligande kan i sin tur leda till att variation avseende kriterier för val av jämförelsealternativ kan undvikas, både i det underlag som företagen inkommer med och i viss mån även i de ställningstaganden som TLV gör.

TLV bedömer att ett förtydligande i de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar avseende de kriterier som styr valet av jämförelsealternativ kommer att reducera risken för misstolkningar och behovet av kompletteringar. Därmed blir ansöknings- och utredningsarbetet enklare och mindre resurskrävande – både för företagen och för TLV.

När TLV fattar beslut om avslag eller begränsning till en viss användning hänvisas förskrivare och patienter till det jämförelsealternativ som TLV bedömer vara det mest relevanta. Det innebär att besluten måste innehålla trovärdiga argument för att det valda jämförelsealternativet är korrekt att använda. Om TLV:s beslut ska få genomslag inom vården måste det med andra ord finnas en klinisk relevans för det valda jämförelsealternativet. I den nu gällande versionen av de allmänna råden framgår detta inte tillräckligt tydligt.

Indirekta jämförelser

I punkt 3 som beskriver val av jämförelsealternativ finns också en formulering om hur företag bör gå tillväga när det saknas direkta effektjämförelser mellan det nya läkemedlet och jämförelsealternativet. I denna vanliga situation accepterar TLV indirekta jämförelser som

⁶ Jfr till exempel kammarrätten i Stockholms dom den 19 juni 2006, mål nr 3888-05 [Xyzal] samt Förvaltningsrätten i Stockholms dom den 31 mars 2010, mål nr 17903-10 [Asmanex].

effektjämförelse. Indirekta jämförelser är ett samlingsnamn för olika mer eller mindre avancerade metoder för att skatta en effektskillnad mellan två eller flera behandlingar vid avsaknad av direkt jämförande studier. Det är relativt nya metoder, som inte var allmänt etablerade när de allmänna råden utarbetades 2003. Detta avspeglas bland annat i att ordval i formuleringen i de allmänna råden inte överensstämmer med den terminologi som idag används för indirekta jämförelser. Därtill ger formuleringen inte någon vägledning om vilket värde som indirekta jämförelser ges i förhållande till direkt jämförande studier, eller vilka typer av indirekta jämförelser som TLV bedömer som lämpliga vid olika situationer.

Idag är indirekta jämförelser mycket vanligt förekommande i hälsoekonomiska utvärderingar, men de varierar i kvalitet. Ofta använder företag metoder som TLV inte anser är lämpliga för den aktuella frågeställningen. Det är även vanligt att underlaget inte är komplett eller har rapporterats på ett ofullständigt sätt. Det förekommer också att företaget tillhandahåller indirekta jämförelser när TLV bedömer att dessa inte är nödvändiga för utredningen. Resursåtgången för utredningen av ansökningar som baseras på indirekta jämförelser är betydligt större än för andra ärenden, både för TLV och för företagen. TLV bedömer att ett förtydligande i de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar avseende indirekta jämförelser kommer att leda till att de indirekta jämförelser som företagen tillhandahåller med större sannolikhet är utförda med önskvärd metod och är rapporterade på ett lämpligt sätt redan vid ansökningstillfället. Detta kommer i sin tur att leda till mindre resursåtgång både för företagen och TLV.

Betalningsviljestudier

Som en del i utredningen av ett läkemedel och huruvida det ska ingå i läkemedelsförmånerna görs en hälsoekonomisk utvärdering. En hälsoekonomisk utvärdering av ett läkemedel bygger i normalfallet på att alla relevanta kostnader och intäkter ställs i relation till den medicinska nytta som läkemedlet tillför jämfört med det behandlingsalternativ som bedöms vara mest relevant. I normalfallet mäts den medicinska nyttan i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) i en s.k. kostnadsnyttoanalys. Det kan dock finnas situationer där det kan vara svårt att mäta den hälsovinst eller nytta som ett läkemedel tillför med ett QALY-mått. Exempel på sådana situationer är akuta tillstånd av övergående karaktär. Det kan då finnas anledning att använda andra metoder för att påvisa en medicinsk nytta. En sådan metod är att mäta patienters betalningsvilja för att på så sätt uppskatta ett värde av en direkt eller indirekt hälsorelaterat nytta hos ett läkemedel eller dess administreringsform.

I gällande version av de allmänna råden är det därför angivet att alternativa metoder (exemplifierat med en cost-benefitanalys med betalningsvilja som effektmått) kan användas då det är svårt att använda QALYs som effektmått (exemplifierat med ett tillstånd av svår smärta under en kort tid i samband med behandling). Den nuvarande skrivningen kan tolkas som att betalningsviljestudier vid nyttoskattningen av icke-medicinska egenskaper kan värderas lika högt

som en medicinsk effekt uppmätt i kliniska studier även i situationer där QALYs är ett lämpligt effektmått.

Vid ansökningar om subvention för läkemedel har TLV inte vid något tillfälle bedömt att betalningsviljestudier ensamt har motiverat ett pris som är högre än priset för det mest relevanta jämförelsealternativet. I de fall företag har åberopat sådana studier har TLV hänvisat till att kostnadseffektiviteten ska bedömas med hjälp av en kostnadsnyttoanalys, alltså en kostnadseffektanalys med QALYs som effektmått. Det har förekommit att TLV har fattat beslut om uteslutning av produkt från läkemedelsförmånerna mot bakgrund av att TLV inte accepterade ett högre pris endast med hänvisning till en betalningsviljestudie⁷.

Det finns därför anledning att förtydliga att en kostnadsnyttoanalys med QALY som effektmått är det som i normalfallet bör användas. Endast i undantagsfall, då det inte är praktiskt eller etiskt möjligt att mäta den medicinska effekten med hjälp av QALYs, kan en kostnadsintäktsanalys baserad på en betalningsviljestudie användas för att visa ett specifikt värde av en produkts direkta eller indirekta medicinska egenskaper. En ökad tydlighet i detta avseende syftar till att undvika situationer där TLV behöver begära kompletterande analyser från företaget.

Vad som sägs om jämförelsealternativ, indirekta jämförelser och betalningsviljestudier i förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m.

I förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m. anförs att den prövning som görs i samband med att ett läkemedel godkänns för försäljning sker enligt väsentligen andra kriterier än sådana som bör vara utslagsgivande för om ett läkemedel ska omfattas av offentlig subventionering (prop. 2001/02:63 s. 28 ff.). Bestämmelserna kring godkännande av läkemedel grundas på det gemenskapsrättsliga regelverket inom EU och bygger uteslutande på vetenskapliga kriterier rörande kvalitet, säkerhet och effekt. Varje nytt läkemedel ska i princip bedömas för sig utan jämförelser med andra befintliga läkemedel. Vidare anförs att det vid godkännandet inte kan ställas krav på att ett nytt läkemedel ska tillföra något utöver befintlig terapi. Ett nytt läkemedel behöver alltså inte vara bättre eller ens likvärdigt jämfört med ett redan godkänt läkemedel.

De överväganden som blir aktuella vid bedömningen av om ett läkemedel ska subventioneras av offentliga medel måste utgå från de allmänna och övergripande mål och principer för hälso- och sjukvården som framgår av hälso- och sjukvårdslagen – människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen – samt de prioriteringsriktlinjer för hälso- och sjukvården som riksdagen ställt sig bakom. I ljuset av dessa utgångspunkter bör en bedömning i varje enskilt fall ske rörande ett läkemedels kostnadseffektivitet. Vidare bör en bedömning ske rörande ett läkemedels marginalnytta. Ett läkemedel som ur ett samhällsligt helhetsperspektiv är kostnadseffektivt och minst likvärdigt i fråga om ändamålsenlighet jämfört med andra jämförbara

⁷ Se beskrivning av ärendet Vagifem (dnr 941/2012) i Appendix – fördjupad analys s. 70-71.

behandlingsmetoder bör subventioneras med allmänna medel. Den värdering som ligger till grund för ett beslut om att godkänna ett läkemedel för försäljning tillhandahåller i allmänhet inget besked om ett läkemedels marginalnytta och kostnadseffektivitet.

Ett läkemedels ändamålsenlighet i medicinskt avseende bör bedömas i relation till andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder. Ändamålsenlighet utgör ett grundläggande begrepp inom läkemedelslagstiftningen. Ett läkemedel ska enligt läkemedelslagen (2015:315) vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt för att kunna godkännas för försäljning. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning⁸ inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten (4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen).

Förutom att ett läkemedel skall vara kostnadseffektivt får det inte finnas andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § läkemedelslagen är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga. Detta kriterium – som fokuserar på den tillkommande patientnyttan av ett visst läkemedel – brukar hänföras till begreppet marginalnytta eller marginaleffekt (prop. 2001/02:63 s. 46.)

Det framgår även av förarbetena att om jämförande studier saknas och sådana är möjliga att genomföra bör TLV kunna påtala för den som marknadsför läkemedlet att sådana studier bör utföras. I de fall jämförbara behandlingsalternativ saknas – till exempel för att det rör sig om ett nytt läkemedel som är avsett att behandla ett tillstånd som det tidigare inte funnits någon behandling för – bortfaller av naturliga skäl kriteriet avseende marginalnytta i samband med nämndens bedömning. Av de kriterier som här redovisats följer bland annat att ett nytt läkemedel som är förknippat med högre kostnader än likvärdig befintlig terapi i allmänhet inte bör ingå i läkemedelsförmånerna. Vid ställningstagandet om ett nytt läkemedel innebär en högre kostnad i förhållande till befintlig terapi ska bedömas om kostnaden står i rimlig relation till den uppnådda hälsovinsten. I de fall där det saknas adekvata behandlingsalternativ bör även kostnaden för uppnådda relevanta hälsovinster stå i rimlig relation till merkostnaden vid alternativet att inte ge någon behandling (a.a. s. 46 ff).

⁸ Se prop. 2014/15:91 s. 117 ff. I 4 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) anges grundläggande krav på läkemedel. Paragrafen motsvarar, med vissa mindre språkliga ändringar, [4 § första stycket](#) i den ursprungliga läkemedelslagen (1992:859) och delar av andra stycket nuvarande läkemedelslagen. Se prop. [1991/92:107](#) avsnitt 2.6 och i författningskommentaren s. 78 ff för en närmare beskrivning av paragrafens innebörd. I prop. [1991/92:107](#) anges att i begreppet normal användning ligger, förutom användning i enlighet med bl.a. de indikationer, kontraindikationer och doseringar som godkänts av läkemedelsverket även användning i andra fall, när användningen inte sker i strid mot vad som ligger i begreppet sakkunnig och omsorgsfull vård. Om ett läkemedel används felaktigt eller missbrukas föreligger med andra ord inte en normal användning (se a.a. s. 79).

Varför TLV föreslår dessa förändringar

TLV bedömer att gällande version av de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar behöver förtydligas avseende vilka kriterier som styr val av jämförelsealternativ, när olika typer av indirekta jämförelser bör användas och hur de ska rapporteras samt i vilka situationer betalningsviljestudier kan vara lämpliga. TLV bedömer att ett förtydligande av de allmänna råden i enlighet med förslaget kommer att leda till minskad resursåtgång för både företag och TLV. Ändringsförslagen kommer också leda till att ytterligare underlätta konsekvent handläggning och bedömning.

När TLV beslutar om avslag eller en förmånsbegränsning för ett läkemedel är förskrivare och patienter vanligtvis hänvisade till jämförelsealternativet. Det är därför viktigt för såväl patientsäkerhet som förmånssystemets legitimitet att valet av jämförelsealternativ är kliniskt relevant.

3. Förslag till ändringar

Nedan presenteras förslag till ändringar i TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar. De avsnitt som berörs är punkt 1 (Allmänt), punkt 3 (Val av jämförelsealternativ) och punkt 5 (Analytisk metod).

Nu gällande version av punkt 1, Allmänt, återges i Box 1.

Dessa allmänna råd riktar sig till företag som avser att ansöka om att ett läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och till sin ansökan bifogar en hälsoekonomisk analys. Råden beskriver hur Läkemedelsförmånsnämnden anser att en hälsoekonomisk analys bör utföras. Flertalet av de punkter som presenteras är också värda att beakta redan vid planering och genomförande av hälsoekonomiska studier som ska användas vid kommande ansökningar. De allmänna råden ska inte uppfattas som en manual utan som ett stöd vid utformning av ansökningar och studier. Allmänt kan sägas att ju större försäljningsvärde ett läkemedel förväntas ha, desto viktigare är den hälsoekonomiska analysen. Det kan med hänsyn till den aktuella problemställningen ibland finnas anledning att inte följa rekommendationerna i alla delar. Vid sin prövning av ansökningar kommer Läkemedelsförmånsnämnden att ta hänsyn till de förutsättningar som fanns att följa dessa allmänna råd.

Box 1. Punkt 1, Allmänt, nu gällande version. Ordet ”Läkemedelsförmånsnämnden” förekommer på två ställen (understruket), och föreslås ändras till ”Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket”. Dessa ändringsförslag innebär inte någon ändring i sak.

Nu gällande version av punkt 3, Val av jämförelsealternativ, återges i Box 2. Föreslagen ny version av samma punkt återges i Box 3. Den föreslagna ändringen innebär att de understrukna meningarna i Box 2 ersätts med de understrukna meningarna i Box 3.

Kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls. Vid beräkningar bör man utgå från den praxis som gäller i svensk sjukvård. I de fall existerande randomiserade kliniska prövningar inte erbjuder relevanta behandlingsalternativ för svenska förhållanden bör analysen kompletteras med en modellberäkning. Utförda beräkningar bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår tydligt.

Box 2. Punkt 3, Val av jämförelsealternativ, nu gällande version. De meningar som är understrukna föreslås ersättas med annan text (se Box 3).

Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Endast behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta kan vara aktuella som jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Även annan behandling än läkemedel, läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedlet och läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan vara jämförelsealternativ. När det saknas behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling". Ibland kan det vara motiverat att använda mer än ett jämförelsealternativ. Vid beräkningar bör man utgå från den praxis som gäller i svensk sjukvård.

Direkt jämförande studier mellan det aktuella läkemedlet och det relevanta jämförelsealternativet bör i första hand användas. När direkt jämförande studier har brister eller saknas kan indirekta jämförelser accepteras. Om det är möjligt bör justerade indirekta jämförelser användas. Indirekta jämförelser bör vara baserade på systematiska litteraturgenomgångar och bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår.

Box 3. Punkt 3, Val av jämförelsealternativ, föreslagen ny version. De meningar som är understrukna föreslås ersätta befintlig text (understrukna meningar i Box 2). Rubriken föreslås ändras till "Val av jämförelsealternativ och indirekta jämförelser".

Nu gällande version av punkt 5, Analytisk metod, återges i Box 4. Föreslagen ny version av samma punkt återges i Box 5. Den föreslagna ändringen innebär att de understrukna meningarna

i Box 4 ersätts med de understrukna meningarna i Box 5, samt att de överstrukna orden i Box 4 stryks från texten. De senare ändringsförslagen innebär inte någon ändring i sak.

Kostnads-effektanalys är rekommenderat, med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både vunna QALYs och vunna levnadsår redovisas. Om s.k. surrogatmått (~~surrogate end points~~) används så bör redovisningen också inkludera en modellering ~~från dessa end points~~ till effektmått som belyser effekter på mortalitet och morbiditet, dvs. vunna QALYs. Detsamma gäller vid andra typer av studerade händelser (~~events~~) som är vanliga vid kliniska studier (t.ex. förväntat antal hjärtinfarkter eller migränanfall). I de fall det är svårt att använda QALYs (t.ex. vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling) kan också en cost-benefit analys med betalningsvilja som effektmått användas. Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräckligt.

Box 4. Punkt 5, Analytisk metod, nu gällande version. De meningar som är understrukna föreslås ersättas med annan text (se Box 5). De överstrukna orden föreslås strykas från texten.

Kostnadseffektanalys är rekommenderat, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både vunna QALYs och vunna levnadsår redovisas. Om s.k. surrogatmått används så bör redovisningen också inkludera en modellering till effektmått som belyser effekter på mortalitet och morbiditet, dvs. vunna QALYs. Detsamma gäller vid andra typer av studerade händelser som är vanliga vid kliniska studier (till exempel förväntat antal hjärtinfarkter eller migränanfall). I undantagsfall, när det är svårt att använda QALYs (till exempel vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling), kan exempelvis en s.k. betalningsviljestudie vara ett alternativ till att mäta en hälsorelaterad nytta med QALYs. Studier som mäter betalningsvilja bedöms dock ha lägre bevisvärde än studier som mäter en direkt hälsoeffekt, men kan under särskilda omständigheter vara relevanta. Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräcklig.

Box 5. Punkt 5, Analytisk metod, föreslagen ny version. De meningar som är understrukna föreslås ersätta befintlig text (understrukna meningar i Box 4).

4. Konsekvenser av de ändringar som föreslås

Syftet med föreslagna ändringar

TLV:s arbetssätt har, med stöd från domar i förvaltningsdomstolarna utvecklats sedan råden började gälla år 2003. Syftet med de föreslagna ändringarna är att kodifiera utvecklingen i de berörda delarna av de allmänna råden om ekonomiska utvärderingar. TLV:s ambition är att denna kodifiering ska leda till ökad transparens och större tydlighet om hur TLV resonerar i frågor kring val av jämförelsealternativ, metoder för indirekta jämförelser samt betalningsviljestudier. Det är också TLV:s bedömning att en större tydlighet i dessa frågor reducerar risken för missstolkningar och ger företagen vägledning om hur ansökningar om subvention bäst ska utformas för att minska behovet av kompletteringar och eventuella klockstopp. TLV bedömer att detta i sin tur torde leda till minskad resursåtgång både för företag och TLV. TLV bedömer också att de föreslagna förtydligandena kommer att stärka den kliniska relevansen för TLV:s beslut.

Uppgifter om vilka intressenter som berörs av förslaget

De företag som berörs av de föreslagna ändringarna är både de företag som ansöker om subvention av läkemedel hos TLV, men även de vars produkter utreds av TLV i samband med de omprövningar av läkemedel som myndigheten själv initierar. Därutöver berörs även de företag som tillhandahåller klinikläkemedel för vilka TLV genomför hälsoekonomiska bedömningar som publiceras i form av kunskapsunderlag. I TLV:s beslutsdatabas för åren 2003-2014 förekommer cirka 600 olika företag som haft något beslut hos TLV. I denna siffra ingår emellertid både företag som marknadsför förbrukningsartiklar och läkemedel. Företagens storlek varierar kraftigt, från mindre bolag med ett fåtal anställda till globala koncerner.

De intressenter som utöver berörda företag påverkas av förslaget är patienter, forskrivare, hälso- och sjukvårdens huvudmän samt staten.

Konsekvenser för berörda företag av föreslagna ändringar

De föreslagna ändringarna innebär en kodifiering TLV:s arbetssätt (se fotnot 8), och ändringarna medför därmed inga konsekvenser i sak för företaget. Det vill säga, ändringsförslagen påverkar inte utfallet av subventionsansökningar. Däremot innebär ändringarna att det blir tydligare för företagen vilket underlag som TLV efterfrågar redan när ansökan om subvention skickas till myndigheten. Behovet av kompletteringar som kan vara både tidskrävande och kostsamma

reduceras därmed. TLV bedömer därför att ändringsförslagen enbart har positiva konsekvenser för berörda företag.

Kan regleringen få effekter av betydelse för företags arbetsförutsättningar, konkurrensförmåga eller villkor i övrigt?

Beskrivning av vilken tidsåtgång regleringen kan föra med sig för företagen och vad regleringen innebär för företagens administrativa kostnader

TLV bedömer att de föreslagna ändringarna kommer att minska resurs- och tidsåtgången för företagen när de ska ta fram underlag till TLV i samband med subventionsansökningar och därmed reducera storleken på företagens administrativa kostnader.

Beskrivning av i vilken utsträckning regleringen kan komma att påverka konkurrensförhållandena för företagen

Eftersom de föreslagna ändringarna överensstämmer med TLV:s arbetssätt påverkas inte utfallet av subventionsansökningar. TLV bedömer att en konsekvens av ändringarna är mindre resursåtgång för företag i samband med ansökningar. Detta gynnar alla företag, men kanske i högre grad mindre företag, vilket kan resultera i en ökad konkurrensförmåga för dessa.

Beskrivning av hur regleringen i andra avseenden kan komma att påverka företagen och om särskilda hänsyn behöver tas till små företag till reglernas utformning

Myndigheten bedömer att regleringen inte kommer ha några andra effekter på företagen än de tidigare angivna. TLV har inte identifierat att några särskilda hänsyn behöver tas till små företag.

Konsekvenser för patienter och förskrivare av de föreslagna ändringarna

Eftersom de föreslagna ändringarna är förtydliganden som direkt avspeglar det arbetssätt som TLV tillämpar, har ändringarna inte några konsekvenser i sak för patienter och förskrivare.

Konsekvenser för hälso- och sjukvårdens huvudmän av de föreslagna ändringarna

Eftersom de föreslagna ändringarna är förtydliganden som direkt avspeglar det arbetssätt som TLV tillämpar, har ändringarna inte några konsekvenser i sak för hälso- och sjukvårdens huvudmän.

Konsekvenser för staten av de föreslagna ändringarna

De läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna finansieras till större delen av skattemedel i form av ett specialdestinerat statsbidrag, varför det ligger i statens intresse att läkemedelsanvändningen är så rationell och kostnadseffektiv som möjligt. Eftersom de föreslagna

ändringarna direkt avspeglar det arbetssätt som TLV tillämpar, har ändringarna inte några konsekvenser i sak för staten.

Uppgifter om de bemyndiganden som TLV:s beslutanderätt grundar sig på

Något bemyndigande behövs inte för att en myndighet ska kunna besluta om allmänna råd (se prop. 1983/84:119 s. 24).

Bedömning av om regleringen överensstämmer med eller går utöver de skyldigheter som följer av Sveriges anslutning till Europeiska unionen

Enligt artikel 34 och 35 fördraget om Europeiska unionens funktionssätt är kvantitativa import- och exportrestriktioner och åtgärder med motsvarande verkan förbjudna mellan medlemsstaterna. TLV anser att det som framförs i de allmänna råden är icke-diskriminerande. Alla som vill verka på den svenska marknaden omfattas av samma regler. TLV anser därför att de ändringar som föreslås i TLVAR 2003:2 inte utgör kvantitativa import- och exportrestriktioner eller åtgärder med motsvarande verkan.

Transparensdirektivet 89/105/EEG

Medlemsstaterna är i princip fria att införa olika typer av prisregleringsmodeller för läkemedel. Den enda specifika sekundärrätt som finns på området är rådets direktiv 89/105/EEG av den 21 december 1988 om insyn i de åtgärder som reglerar prissättningen på humanläkemedel och deras inordnande i de nationella sjukförsäkringssystemen (EGT L040, 11.02.1989; Celex 38L0105), även kallat transparensdirektivet. Direktivet reglerar de förfaranden som medlemsstaterna använder vid prissättning av humanläkemedel, men inte vad som ska ingå i förmånssystemet. Transparensd. Direktivet är genomfört i svensk rätt genom förordningen (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m. Avsikten med direktivet är inte att harmonisera priserna mellan de olika länderna utan att skapa sådan insyn i prissättnings- och rabatteringsystemen i de olika länderna, att diskriminering och inskränkningar i den fria rörligheten för läkemedel så långt möjligt förhindras.

Direktivet genomsyras av de grundtankar som kommer till uttryck i den så kallade preamblen där det tydligt framkommer att de regler som sätts upp i medlemsstaterna ska vara tydliga, transparenta och tillgängliga för alla som är verksamma på

läkemedelsmarknaden. TLV bedömer att de föreslagna ändringarna av de allmänna råden inte kan anses strida mot transparensdirektivet.

Anmälningsskyldighet enligt anmälningsdirektivet (98/34/EG)

Enligt direktiv 98/24/EG av den 22 juni 1998 om ett informationsförfarande beträffande tekniska standarder och föreskrifter är medlemsstaterna skyldiga att anmäla sina utkast till tekniska specifikationer till kommissionen⁹. Tekniska specifikationer eller andra krav eller föreskrifter för tjänster som hänger samman med de nationella socialförsäkringssystemen omfattas dock inte av direktivet¹⁰. TLV bedömer att bestämmelserna om läkemedelsförmåner är en del av det svenska socialförsäkringssystemet, och att direktivet därför inte är tillämpligt på de föreslagna allmänna råden.

Anmälningsskyldighet enligt tjänstedirektivet (2006/123/EG)

Även direktiv 2006/123/EG av den 12 december 2006 om tjänster på den inre marknaden (tjänstedirektivet) ställer krav på anmälan i vissa fall. Tjänstedirektivet påverkar inte lagstiftning om social trygghet. TLV anser att lagstiftningen kring läkemedelsförmånerna är lagstiftning om social trygghet varför TLV anser att förslaget om allmänna råd faller utanför anmälningsskyldigheten även för detta direktiv.

TLV bedömer sammantaget att de föreslagna ändringarna är förenliga med EU-rätten.

Bedömning av om särskilda hänsyn behöver tas när det gäller tidpunkten för ändringarna och om det finns behov av speciella informationsinsatser

Ändringarna föreslås börja gälla den 1 december 2016.

I samband med att ändringarna i de allmänna råden börjar gälla planeras informationsinsatser riktade till läkemedelsföretagen via branschorganisationer, till landsting och patient- och brukarorganisationer samt information på TLV:s hemsida.

⁹ Se skäl 5 i direktivet.

5. En beskrivning av alternativa lösningar till att ändra de allmänna råden och vilka effekterna blir om en ändring inte kommer till stånd

De föreslagna ändringarna är förtydliganden som direkt avspeglar det arbetssätt som TLV tillämpar idag. Ändringsförslagen syftar till att öka tydlighet och transparens, minska resursbehovet för TLV och företag i samband med subventionsansökningar och stödja en konsekvent handläggning och beslutsfattande. Att avstå från dessa förtydliganden medför att dessa gynnsamma effekter uteblir. Ett alternativ till att avstå från dessa förtydliganden är att ändra på TLV:s arbetssätt. TLV bedömer att konsekvenserna av detta är ogynnsamma för den kliniska relevansen av TLV:s beslut. Dessutom skulle de vara ogynnsamma för kostnadsutvecklingen för läkemedel. Till exempel skulle en tillämpning av ”det mest använda” läkemedlet som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar i stället för ”det mest kostnadseffektiva” kunna innebära att vissa nya läkemedel skulle beviljas subvention till priser till vilka de inte är kostnadseffektiva.

En mer detaljerad diskussion om konsekvenser för alternativa lösningar återfinns i den fördjupade analysen (Appendix 3).

Appendix 1 – Nu gällande version av de allmänna råden

De avsnitt i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar¹¹ som är föremål för de föreslagna ändringarna är punkt 1 (Allmänt), punkt 3 (Jämförelsealternativ) samt punkt 5 (Analytisk metod). Gällande version av dessa punkter lyder som följer:

1. Allmänt

Dessa allmänna råd riktar sig till företag som avser att ansöka om att ett läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och till sin ansökan bifogar en hälsoekonomisk analys. Råden beskriver hur Läkemedelsförmånsnämnden anser att en hälsoekonomisk analys bör utföras. Flertalet av de punkter som presenteras är också värda att beakta redan vid planering och genomförande av hälsoekonomiska studier som ska användas vid kommande ansökningar. De allmänna råden ska inte uppfattas som en manual utan som ett stöd vid utformning av ansökningar och studier. Allmänt kan sägas att ju större försäljningsvärde ett läkemedel förväntas ha, desto viktigare är den hälsoekonomiska analysen. Det kan med hänsyn till den aktuella problemställningen ibland finnas anledning att inte följa rekommendationerna i alla delar. Vid sin prövning av ansökningar kommer Läkemedelsförmånsnämnden att ta hänsyn till de förutsättningar som fanns att följa dessa allmänna råd.

3. Val av jämförelsealternativ

Kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls. Vid beräkningar bör man utgå från den praxis som gäller i svensk sjukvård. I de fall existerande randomiserade kliniska prövningar inte erbjuder relevanta behandlingsalternativ för svenska förhållanden bör analysen kompletteras med en modellberäkning. Utförda beräkningar bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår tydligt.

5. Analytisk metod

Kostnads-effektanalys är rekommenderat, med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både vunna QALYs och vunna levnadsår redovisas. Om s.k. surrogatmått (*surrogate end-points*) används så bör redovisningen också inkludera en modellering från dessa *end-points* till effektmått som belyser effekter på mortalitet och morbiditet, dvs. vunna QALYs. Det samma gäller vid andra typer av studerade händelser (*events*) som är vanliga vid kliniska studier (t.ex. förväntat antal hjärtinfarkter eller migränanfall). I de fall det är svårt att använda QALYs (t.ex. vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling) kan också en cost-benefit analys med betalningsvilja som effektmått

¹¹ http://www.tlv.se/Upload/Lagar_och_foreskrifter/TLVAR_2015_1.pdf

användas. Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräckligt.

Appendix 2 – Förslag till ny lydelse av de allmänna råden

Förslag till ny lydelse av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, punkterna 1 (Allmänt), 3 (Jämförelsealternativ och indirekta jämförelser) och 5 (Analytisk metod) lyder som följer:

1. Allmänt

Dessa allmänna råd riktar sig till företag som avser att ansöka om att ett läkemedel skall ingå i läkemedelsförmånerna och till sin ansökan bifogar en hälsoekonomisk analys. Råden beskriver hur Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket anser att en hälsoekonomisk analys bör utföras. Flertalet av de punkter som presenteras är också värda att beakta redan vid planering och genomförande av hälsoekonomiska studier som ska användas vid kommande ansökningar. De allmänna råden ska inte uppfattas som en manual utan som ett stöd vid utformning av ansökningar och studier. Allmänt kan sägas att ju större försäljningsvärde ett läkemedel förväntas ha, desto viktigare är den hälsoekonomiska analysen. Det kan med hänsyn till den aktuella problemställningen ibland finnas anledning att inte följa rekommendationerna i alla delar. Vid sin prövning av ansökningar kommer Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket att ta hänsyn till de förutsättningar som fanns att följa dessa allmänna råd.

3. Jämförelsealternativ och indirekta jämförelser

Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Endast behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta kan vara aktuella som jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Även annan behandling än läkemedel, läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedlet och läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan vara jämförelsealternativ. När det saknas behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling". Ibland kan det vara motiverat att använda mer än ett jämförelsealternativ. Vid beräkningar bör man utgå från den praxis som gäller i svensk sjukvård.

Direkt jämförande studier mellan det aktuella läkemedlet och det relevanta jämförelsealternativet bör i första hand användas. När direkt jämförande studier har brister eller saknas kan indirekta jämförelser accepteras. Om det är möjligt bör justerade indirekta jämförelser användas. Indirekta jämförelser bör vara baserade på systematiska litteraturgenomgångar och bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår.

5. Analytisk metod

Kostnadseffektanalys är rekommenderat, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både vunna QALYs och vunna levnadsår redovisas. Om s.k. surrogatmått används så bör redovisningen också inkludera en modellering till effektmått som belyser effekter på mortalitet och morbiditet, dvs. vunna QALYs. Detsamma gäller vid andra typer av studerade händelser som är vanliga vid kliniska studier (till exempel förväntat antal hjärtinfarkter eller migränanfall). I undantagsfall, när det är svårt att använda QALYs (till exempel vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling), kan exempelvis en s.k. betalningsviljestudie vara ett alternativ till att mäta en hälsorelaterad nytta med QALYs. Studier som mäter betalningsvilja bedöms dock ha lägre bevisvärde än studier som mäter en direkt hälsoeffekt, men kan under särskilda omständigheter vara relevanta. Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräckligt.

Appendix 3 – Fördjupad analys

Vissa av de föreslagna ändringarna är redaktionella till sin natur och ändrar inte de allmänna råden i sak. I denna konsekvensutredning utreds inte dessa ändringar närmare.

Konsekvensutredningen fokuserar på följande föreslagna ändringar av de allmänna råden, vilka TLV bedömer är av betydelse:

1. Det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen bör utgöra relevant jämförelsealternativ.
2. Endast behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta kan utgöra jämförelsealternativ.
3. Även läkemedel som används utanför godkänd indikation kan utgöra jämförelsealternativ.
4. Även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ.
5. Fler än ett behandlingsalternativ kan utgöra jämförelsealternativ.
6. Förtydligande om indirekta jämförelser.
7. Förtydligande om betalningsviljestudier.

De föreslagna ändringarna syftar till att kodifiera TLV:s praxis, och bedöms därför inte påverka utfallet på beslut om subvention jämfört med tidigare. Konsekvensanalysen har därför fokuserats på att redovisa konsekvenserna av TLV:s praxis och inte främst konsekvenserna av ändringarna i sig.

1. Det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen bör utgöra relevant jämförelsealternativ.

Föreslagen ändring

Nu gällande version av TLVAR 2003:2, punkt 3, inleds med följande mening:

”Kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda).”

TLV föreslår att följande mening ersätter den nu gällande:

”Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.”

Ändringsförslaget innebär alltså ett förtydligande om att relevant jämförelsealternativ är *det mest kostnadseffektiva* av de tänkbara behandlingsalternativen. Med ”mest kostnadseffektiv” avses det behandlingsalternativ som är förenat med lägst kostnad per vunnen hälsoenhet.

Vad innebär ändringen i praktiken?

Vid val av relevant jämförelsealternativ bör utgångspunkten vara en inventering av de tillgängliga behandlingsalternativen i svensk hälso- och sjukvård. När de tillgängliga behandlingsalternativen är identifierade görs en bedömning av deras relativa kostnadseffektivitet. Vid förekomst av tidigare beslut om subvention eller vid omprövningar av terapiområden är det ofta tydligt vilket av behandlingsalternativen som är mest kostnadseffektivt. Finns det anledning att anta att behandlingsalternativen har jämförbar effekt och säkerhet är det behandlingsalternativet som är förenat med lägst kostnader som är det mest kostnadseffektiva. Om det saknas kostnadseffektiva behandlingsalternativ måste jämförelsen göras med "ingen behandling". I det fall det är oklart om de befintliga kliniskt relevanta behandlingsalternativen är kostnadseffektiva, till exempel om den aktuella indikationen inte tidigare är prövad med avseende på kostnadseffektivitet, kan ansökan behöva kompletteras med en jämförelse med "ingen behandling" (se ändringsförslag 5 nedan).

Varför TLV gör denna ändring

Den nuvarande formuleringen om val av jämförelsealternativ är otydlig och antyder – om något – att det i normalfallet är det mest använda av de tillgängliga behandlingsalternativen som utgör relevant jämförelsealternativ. Detta avspeglar inte TLV:s arbetssätt, som i enlighet med ändringsförslaget innebär att jämförelser görs med det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet (se nedan).

Den föreslagna ändringen är också förenlig med förarbetena till förmånslagen (prop. 2001/02:63 s. 29), där ett av de grundläggande motiven bakom införandet av en mekanism där läkemedel systematiskt värderas ur subventionssynpunkt är att styra dem som förskriver läkemedel och patienter mot en mer rationell och kostnadseffektiv läkemedelsförskrivning och -användning.

Val av jämförelsealternativ är i många ansökningsärenden en viktig knäckfråga som ibland försvåras av otydligheten i nu gällande version av de allmänna råden. En konsekvens av denna otydlighet är att fel underlag ibland skickas in till TLV, vilket leder till behov av kompletteringar med stor resursåtgång både för företag och TLV som följd. Ibland är sådana kompletteringar tidskrävande att utföra vilket leder till långa handläggningstider och klockstopp.

TLV bedömer att ett tydliggörande i de allmänna råden om vad som gäller vid val av jämförelsealternativ skulle leda till en för både företagen och TLV mindre resurs- och tidskrävande handläggning.

TLV:s rutin

Vid nyansökningar såväl som omprövningar tillämpar TLV en rutin där det mest kostnadseffektiva av de tillgängliga medicinska alternativen är det relevanta jämförelsealternativet. Det handlar om en relativt restriktiv tolkning av den praxis som slagits fast

av förvaltningsdomstolarna¹². Syftet med denna tillämpning är att hela tiden eftersträva att få in mer kostnadseffektiva behandlingsalternativ i läkemedelsförmånerna, vilket till exempel kan uppnås genom större nytta, lägre kostnader eller en kombination av dessa. Den föreslagna ändringen av de allmänna råden innebär således ingen ändring av TLV:s arbetssätt, utan snarare ett förtydligande och kodifiering därav.

Andra länder

Inom ramen för European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) har ett rådgivande dokument framtagits om val av jämförelsealternativ¹³. Dokumentet är baserat på en enkätundersökning där HTA-organisationer i olika europeiska länder har deltagit. I dokumentet framgår att det i vissa länder finns lagstiftning eller andra krav som begränsar valet av jämförelsealternativ, till exempel i förhållande till de tänkbara alternativens kostnadseffektivitet. Rekommendationerna sammanfattas i tio punkter, varav tre är beroende av specifik nationell lagstiftning och andra regelverk. En av de senare (rekommendation 9) lyder:

”If required by national procedural rules, if there are several alternatives, the more economic therapy should be selected as comparator, preferably one for which there is a reference price within the health care system”.

Alternativa förslag

TLV ser inget värde i att avstå från att tydliggöra vilka principer som styr val av jämförelsealternativ i hälsoekonomiska värderingar. Ett tydliggörande gagnar både företagen och TLV eftersom det i annat fall kan resultera i att fel underlag tas fram och skickas till TLV med behov av kompletteringar och därmed större resursåtgång som följd.

TLV:s arbetssätt innebär att det är det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet som utgör jämförelsealternativ, och förslaget är att detta ska tydliggöras genom en justering av de allmänna råden. Arbetssättet stöds av förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m. (prop. 2001/02:63) samt av den praxis som slagits fast av förvaltningsdomstolarna. Det främsta alternativet till att använda det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet som jämförelsealternativ är att använda *det mest använda* behandlingsalternativet. I flera europeiska länder görs jämförelser mot det mest använda behandlingsalternativet, med motiveringen att det främst är detta som den nya produkten kommer att konkurrera med och ersätta. Ytterligare en

¹² Jfr till exempel Kammarrätten i Stockholms dom meddelad den 19 juni 2006, mål nr 3888-05 [Xyzal] samt Förvaltningsrätten i Stockholms dom meddelad den 31 mars 2010, mål nr 17903-10 [Asmanex].

¹³ EUnetHTA, Comparators & comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, Final version, February 2013.

möjlighet är att använda en grupp av behandlingsalternativ som jämförelsealternativ, och utifrån respektive produkts marknadsandel skatta en genomsnittlig behandlingskostnad.

TLV bedömer att den mest använda produkten ibland kan vara bland de minst kostnadseffektiva behandlingsalternativen. Ibland beror hög användning på behandlingstraditioner eller på att en produkt har funnits länge på marknaden. Det är inte ovanligt med situationer där det finns flera produkter med relativt stor användning, och den mest använda produkten har en marknadsandel som endast är marginellt större än de övriga. I en sådan situation kommer en produkt att konkurrera i lika stor utsträckning med de övriga – kanske mer kostnadseffektiva – produkterna. Om det finns många behandlingsalternativ finns också risk för att huvudandelen av användningen är spridd på ett flertal produkter som är mer kostnadseffektiva än det enskilt mest använda alternativet. Liknande invändningar kan riktas mot användningen av en grupp av behandlingsalternativ som jämförelsealternativ, till exempel när det minst kostnadseffektiva behandlingsalternativet är dominerande inom gruppen. Om det mest använda behandlingsalternativet eller grupper av behandlingsalternativ rutinmässigt skulle användas som jämförelsealternativ bedömer TLV att det finns en hög risk för att läkemedelsanvändningen generellt blir mindre kostnadseffektiv i takt med att vissa nya men mindre kostnadseffektiva behandlingsalternativ kommer in i läkemedelsförmånerna.

Risikanalys

TLV har identifierat huvudsakligen två risker med att välja det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen som jämförelsealternativ:

- i. Vårdgivare och patienter riskerar att hänvisas till behandlingsalternativ som saknar klinisk relevans.
- ii. Nya angelägna läkemedel riskerar att inte beviljas förmån eftersom priset har lagts för högt.

i. Riskerar vårdgivare och patienter att hänvisas till behandlingsalternativ som saknar klinisk relevans?

Inom ett givet terapiområde kan det finnas ett flertal behandlingsalternativ. Om den nya produkten får avslag på ansökan om att ingå i läkemedelsförmånerna återstår därmed för forskrivare och patienter det valda jämförelsealternativet. Det är därför viktigt för såväl patientsäkerhet som för förmånssystemets legitimitet att jämförelsealternativet är ett kliniskt relevant alternativ.

I fall där det behandlingsalternativ som till synes framstår som det mest kostnadseffektiva saknar eller har mycket liten användning till följd av exempelvis ej önskvärda icke-medicinska

egenskaper kan det vara rimligt att göra bedömningen att produkten saknar klinisk relevans. Exempelvis kan det röra sig om beredningar som är mycket svåra eller omöjliga att administrera för den tänkta målgruppen, eller när företaget som marknadsför ett behandlingsalternativ har leveransproblem och tillgången till produkten därmed är osäker. Om argumenten för att en sådan produkt inte är kliniskt relevant är hållbara bedömer TLV att det bör vara möjligt att argumentera för att välja ett annat jämförelsealternativ. Men gränslinjen kan vara svår att dra, då egenskaper som handlar om ren bekvämlighet inte automatiskt bör diskvalificera en produkt som jämförelsealternativ.

Sammanfattningsvis förekommer det att det ur strikt medicinsk synpunkt mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet till följd av oönskade egenskaper kan sakna klinisk relevans. Mot bakgrund av detta har TLV valt att komplettera ändringsförslaget av de allmänna råden med möjligheten att utesluta behandlingsalternativ som inte är kliniskt relevanta för den tänkta målgruppen (se ändringsförslag 2).

ii. Riskerar nya läkemedel att inte beviljas förmån eftersom priset har lagts för högt? Ibland är det relevanta jämförelsealternativet ett läkemedel som är generiskt utbytbar och har ett i förhållande till patentskyddade läkemedel lågt eller mycket lågt pris. I bland annat sådana situationer kan det bli svårt för företaget som marknadsför det nya läkemedlet att få subvention beviljat till ett högre pris, särskilt om marginalnyttan är liten eller svår att mäta. Att använda det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet som jämförelsealternativ kan därför leda till att vissa nya läkemedel inte kan beviljas subvention och därmed inte kommer till användning inom hälso- och sjukvården.

Denna argumentation har vissa brister. Det kan ifrågasättas om ett nytt läkemedel som inte kan visas kostnadseffektivt i jämförelse med ett äldre, generiskt preparat verkligen är ett angeläget behandlingsalternativ. I förarbetena till lagen om läkemedelsförmåner m.m. anges tydligt att det inte är försvarbart att alla godkända läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna (se, prop. 2001/02:63 s. 28). Dessutom finns många situationer då ett nytt läkemedel har beviljats subvention till ett relativt högt pris trots en jämförelse med generiska behandlingsalternativ¹⁴. Skälen för ett sådant beslut kan vara en väsentligt större medicinsk nytta, önskvärda icke-medicinska egenskaper som har avgörande betydelse för den medicinska nyttan, stort behov av sortimentsbredd eller att särskilda patientgrupper kan ha nytta av läkemedlet.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att användandet av det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet som jämförelsealternativ inte medför någon påtaglig risk för att

¹⁴ Se till exempel Pradaxa (1222/2011), Forsteo (962/2005) och Lyrica (1229/2004).

innovativa och angelägna behandlingsalternativ inte kan beviljas förmån och därmed inte kommer till användning.

2. Endast behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta kan vara aktuella som jämförelsealternativ

Föreslagen ändring

Nu gällande version av TLVAR 2003:2, punkt 3, inleds med följande mening:

”Kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda).”

Enligt föregående ändringsförslag (se ändringsförslag 1) ska meningen ändras till följande:

”Vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ.”

TLV föreslår att följande meningar läggs efter den föregående:

”Endast behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta kan vara aktuella som jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att den är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.”

Ändringsförslaget innebär alltså ett förtydligande om att jämförelsealternativet är *det mest kostnadseffektiva* av de tillgängliga *kliniskt relevanta* behandlingsalternativen och en definition av vad som avses med klinisk relevans: att behandlingsalternativen har en användning i svensk hälso- och sjukvård för det aktuella användningsområdet, och att användningen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Vad innebär ändringen i praktiken?

Vid den inventering av de tillgängliga behandlingsalternativen som bör föregå valet av jämförelsealternativ bör utgångspunkten vara de olika alternativens kliniska relevans. Det innebär att de används för det aktuella användningsområdet i svensk hälso- och sjukvård samt att användningen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Efter att de kliniskt relevanta behandlingsalternativen är identifierade görs bedömningen av deras relativa kostnadseffektivitet, vilket styr valet av jämförelsealternativ.

Användningen i svensk hälso- och sjukvård behöver inte vara omfattande, och liten användning är i sig inte skäl för att utesluta ett behandlingsalternativ som kliniskt relevant. Orsakerna till den låga användningen kan behöva utredas. Det kan finnas många förklaringar till varför ett behandlingsalternativ har en mycket liten användning, till exempel att det är nytt på marknaden och inte hunnit vinna marknadsandelar. Men orsaken till en liten användning kan exempelvis också vara att behandlingen inte är användarvänlig till följd av oönskade icke-medicinska egenskaper, eller att det marknadsförande företaget har leveransproblem som medför att tillgängligheten är osäker.

Eftersom det saknas en definition av vad vetenskap och beprövad erfarenhet innebär (se ändringsförslag 3, konsekvensanalys i nedan) måste en bedömning göras från fall till fall. Begreppen vetenskap och beprövad erfarenhet är också delvis överlappande, i och med att dokumenterad erfarenhet också kan vara att betrakta som vetenskap (till exempel i form av studier baserade på registerdata). Brist på evidens i form av randomiserade kontrollerade studier för ett behandlingsalternativ utesluter därför inte att användningen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Varför TLV gör denna ändring

Vid nyansökningar såväl som omprövningar tillämpar TLV en rutin där jämförelsealternativet är det mest kostnadseffektiva av de tillgängliga behandlingsalternativen. Behovet av att tydliggöra att jämförelsealternativet måste vara kliniskt relevant följer av att TLV vid eventuellt avslag på subventionsansökan, eller bifall med begränsad subvention, indirekt hänvisar vårdgivare och patienter till andra tillgängliga behandlingsalternativ, inklusive det valda jämförelsealternativet. Förslaget avser att minimera risken för att patienter hänvisas till behandlingsalternativ som av olika skäl inte har någon användning i svensk hälso- och sjukvård för det aktuella tillståndet. Den föreslagna ändringen av de allmänna råden säkerställer också att behandlingar som saknar stöd i vetenskap och beprövad erfarenhet inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ, vilket är viktigt inte minst ur ett patientsäkerhetsperspektiv. TLV anser också att det är viktigt för förmånssystemets legitimitet att betydelsen av kliniskt relevanta jämförelser framgår tydligt i de allmänna råden.

TLV:s rutin

I normalfallet har jämförelsealternativ i TLV:s subventionsbeslut haft en klinisk relevans, men det har inte funnits en uttalad regel om att så måste vara fallet. Detta har medfört att TLV i undantagsfall har begärt jämförelser med behandlingsalternativ där den kliniska relevansen kan ifrågasättas. Så var fallet exempelvis vid ärendet om Airflusal Forspiro, ett inhalationsmedel för astma innehållande flutikason och salmeterol (dnr 4597/2013). Airflusal Forspiro är ett icke

utbytbar generikum till originalläkemedlet Seretide Diskus. TLV bedömde att det relevanta jämförelsealternativet var ett annat generikum, Relanio Elpenhaler, vilket bedömdes som kostnadseffektivt eftersom kostnaden för läkemedlet var lägre än för Seretide Diskus. Relanio Elpenhaler är dock till skillnad från Seretide Diskus och Airflusal Forspiro en endosinhalator som måste laddas före varje inhalation. Vid en senare omprövning av astmaläkemedel (dnr 1350/2014) uteslöts Relanio som jämförelsealternativ på grund av bristande klinisk relevans, eftersom användningen var mycket liten, sannolikt till följd av låg användarvänlighet.

Andra länder

Enligt EUnetHTA:s rådgivande dokument om val av jämförelsealternativ¹⁵ bör man i första hand utgå från internationellt konsensus om val av jämförelsealternativ. När sådant saknas bör man säkerställa att det finns stöd för att jämförelsealternativet används i klinisk praxis eller att det finns evidens från randomiserade kontrollerade studier, pragmatiska studier eller högkvalitativa observationsstudier för behandlingen vid det aktuella användningsområdet. Detta stämmer väl överens med det aktuella ändringsförslaget. I ett EUnetHTA-dokument om hälsoekonomiska utvärderingar¹⁶ framgår att flertalet europeiska länder är tydliga med att jämförelsealternativet måste ha en användning i klinisk praxis.

Alternativa förslag

Alternativet till den föreslagna ändringen är att inte införa ett krav på att jämförelsealternativet är kliniskt relevant. TLV ser inget värde i detta, eftersom det medför en risk för att ett negativt subventionsbeslut gör att vårdgivare och patienter hänvisas till en behandling som inte är relevant för svensk hälso- och sjukvård, beroende på exempelvis låg användarvänlighet eller leveransproblem.

Risikanalys

TLV har inte identifierat några betydande medicinska risker med förslaget att jämförelsealternativ måste vara kliniskt relevanta. En konsekvens för företag som ansöker om subvention för nya läkemedel (eller andra typer av ansökningar) är att förslaget ger nya möjligheter att argumentera för att det som vid första anblick förefaller vara det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet inte kan utgöra jämförelsealternativ på grund av till exempel låg användarvänlighet eller leveransproblem. Förutsatt att TLV kan godta företagets argument kan ett annat – till synes mindre kostnadseffektivt – jämförelsealternativ väljas. Detta torde i de flesta fall göra det lättare för företaget att visa att marginalnyttan för det nya läkemedlet står i rimlig relation till skillnaden i pris.

¹⁵ EUnetHTA, Comparators & comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, Final version, February 2013.

¹⁶ EUnetHTA, Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe, Final version, May 2015.

TLV har identifierat två risker med förslaget:

- i. Möjligheten att utesluta ett behandlingsalternativ som jämförelsealternativ kan överanvändas
- ii. Olika bedömningar i TLV:s beslut kan uppfattas som inkonsekvenser

i. Kan möjligheten att utesluta ett behandlingsalternativ som jämförelsealternativ överanvändas?

Det finns en teoretisk risk för att möjligheten att utesluta till synes kostnadseffektiva behandlingsalternativ som jämförelsealternativ kan överanvändas. Till exempel finns risk för att kliniskt relevanta behandlingsalternativ utesluts mot bakgrund av en liten marknadsandel vilket kan bero på att behandlingen är ny på marknaden, för att en produkt har egenskaper som handlar om ren bekvämlighet snarare än medicinsk nytta eller för att behandlingsalternativet har funnits länge på marknaden och de tillgängliga studierna därför inte lever upp till moderna krav på medicinsk forskning. Om så sker kan det nya läkemedlet felaktigt jämföras med ett mindre kostnadseffektivt behandlingsalternativ, eller med "ingen behandling". Detta kan i sin tur leda till att TLV godkänner ett för högt pris för det nya läkemedlet, till vilket det inte skulle bedömas som kostnadseffektivt i jämförelse med det uteslutna behandlingsalternativet. För att undvika sådana situationer föreslår TLV att möjligheten att utesluta behandlingsalternativ mot bakgrund av bristande klinisk relevans bör tillämpas restriktivt och efter noggrant övervägande.

ii. Kan olika bedömningar i TLV:s beslut uppfattas som inkonsekvenser?

Det finns situationer där TLV vid en tidpunkt har beslutat att ta in ett nytt läkemedel i läkemedelsförmånerna eftersom det bedömts som kostnadseffektivt i jämförelse med behandlingsalternativet, men vid en senare tidpunkt bedömt att produkten saknar klinisk relevans och därför inte kan utgöra jämförelsealternativ. En situation där detta kan ske är när ett generiskt läkemedel mot bakgrund av bioekvivalensstudier jämförs med originalläkemedlet, och beviljas subvention till ett lägre pris, och det senare framkommer att den nya produkten har egenskaper som kraftigt reducerar dess användarvänlighet. I omprövningen av läkemedel för behandling av astma och KOL (dnr 1350/2014) bedömde TLV att inhalatorn Elpenhaler som används vid administrering av Relanio inte levde upp till de krav på användarvänlighet som förutsätts för att det skulle kunna utgöra ett kliniskt relevant jämförelsealternativ.

Att TLV vid en tidpunkt bedömer en produkt som kostnadseffektiv och senare uttrycker att den inte är kliniskt relevant kan ses som en inkonsekvens. Hur kan en produkt som inte är kliniskt relevant vara kostnadseffektiv? Denna inkonsekvens är ett resultat av att all information om ett läkemedels användning i klinisk praxis inte alltid finns tillgänglig vid ansökningstillfället. Det är

först sedan en produkt har introducerats på marknaden som man kan få en uppfattning om hur den mottas av patienter och förskrivare. TLV ser inte någon enkel lösning på detta problem. Å andra sidan ser TLV inte heller problemet som särskilt allvarligt eftersom det enkelt låter sig förklaras med ovanstående resonemang.

3. Även läkemedel som används utanför godkänd indikation kan utgöra jämförelsealternativ

Föreslagen ändring

Förslaget är att det i de allmänna råden genom tillägg av följande mening ska förtydligas att även läkemedel som används utanför godkänd indikation kan komma i fråga som jämförelsealternativ.

”Även läkemedel som inte har samma indikation som det nya läkemedlet kan utgöra jämförelsealternativ”

Vad innebär ändringen i praktiken?

Ibland förekommer det att det finns läkemedel som inte har samma indikation som det nya läkemedlet bland de behandlingsalternativ som identifieras för det aktuella tillståndet. Det kan till exempel röra sig om ett läkemedel som används för ett annat tillstånd, en annan patientgrupp (till exempel åldersgrupp), med en dosering som avviker från den som anges i produktresumén eller används i kombination med andra läkemedel som ej anges i produktresumén. Om det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet är ett läkemedel som används utanför godkänd indikation, anser TLV att det är rimligt att använda detta som jämförelsealternativ.

Förutsättningen är dock att det rör sig om ett i Sverige kliniskt relevant behandlingsalternativ, det vill säga det ska ha en viss användning i svensk klinisk praxis vid behandling av det aktuella tillståndet, och användningen måste överensstämma med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ är relativt ovanligt vid ansökningar om subvention, och vanligen sker det i situationer där det inte finns några läkemedel med en indikation som exakt motsvarar det nya läkemedlets. Ofta är jämförelsealternativet godkänt för ett likartat tillstånd eller för en annan åldersgrupp, och ofta finns det stöd från riktlinjer, behandlingsrekommendationer eller registerdata för att användningen är kliniskt relevant.

Varför TLV gör denna ändring

Logiken bakom användning av läkemedel utanför godkänd indikation kan till exempel baseras på mer eller mindre välgrundade antaganden om klasseffekter, extrapolering till tillstånd som är besläktade med en godkänd indikation eller resonemang kring fysiologiska samband och verkningsmekanismer. Användning av läkemedel utanför godkänd indikation kan ha stöd från omfattande klinisk erfarenhet och vetenskapliga studier, vilket i sin tur kan ligga till grund för nationella eller internationella riktlinjer, behandlingsrekommendationer och vårdprogram. Exempel på läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation som stöds av behandlingsrekommendationer är tricykliska antidepressiva läkemedel vid behandling av neuropatisk smärta.¹⁷

Möjligheten att förskriva läkemedel utanför godkänd indikation har flera fördelar. Det ger patienter tillgång till potentiellt värdefulla läkemedel innan de har blivit godkända för den aktuella indikationen, och ger enskilda förskrivare möjlighet att utveckla praxis i takt med att kunskap och erfarenhet om ett läkemedel utvecklas.

Det finns också problem med användning av läkemedel utanför godkänd indikation. Det kan leda patienter att tro att läkemedlen är effektiva och säkra för det aktuella tillståndet vilket inte alltid är fallet. Användning av läkemedel utanför godkänd indikation kan också minska incitamenten för företag att utföra de nödvändiga studier som krävs för ett godkännande.

TLV anser att läkemedel som inte har samma indikation som det nya läkemedlet i enlighet med TLV:s praxis bör kunna användas som jämförelsealternativ, förutsatt att det har en ej obetydlig användning i klinisk praxis för det aktuella tillståndet, samt att användningen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet. TLV anser också att detta bör framgå tydligt i de allmänna råden för att missförstånd ska kunna undvikas. Att i stället göra jämförelser med ”ingen behandling” – vilket vanligen är alternativet när denna situation uppstår – riskerar att leda till att nya läkemedel beviljas ett oförsvarbart högt pris och att de undantränger mer kostnadseffektiva behandlingsalternativ, med en mindre kostnadseffektiv läkemedelsanvändning för det aktuella terapiområdet som följd.

TLV:s rutin

Vid både nyansökningar och omprövningar har TLV vid ett antal tillfällen använt läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ. Adempas (2657/2014) är det enda läkemedlet som är godkänt för CTEPH (kronisk tromboembolisk pulmonär hypertension). I utredningen av detta läkemedel bedömde både företaget och TLV att läkemedel som är godkända för PAH (pulmonell arteriell hypertension) utgör jämförelsealternativ även för CTEPH, eftersom ett sådant användande stöds både av internationella riktlinjer, svensk klinisk praxis och kliniska

¹⁷ Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, 2007.

studier. Det ansökta priset för Adempas var högre än för PAH-läkemedlen sildenafil och tadalafil och jämförbart med tre andra PAH-läkemedel. TLV beslutade att Adempas skulle subventioneras för patienter som inte får tillräcklig effekt av sildenafil och tadalafil¹⁸. Relevant jämförelsealternativ till Quetenza (dnr 2676/2010) mot perifer neuropatisk smärta bedömdes vara amitriptylin och gabapentin som enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer utgör förstahandsval vid behandling¹⁹. Amitriptylin saknar den godkända indikationen, men det ansågs ändå finnas tillräckligt stöd för att läkemedlet kunde utgöra relevant jämförelsealternativ. I omprövningen av ADHD-läkemedel (dnr 2193/2013) bedömde TLV att långverkande beredningar med metylfenidat utgjorde jämförelsealternativ till Strattera för vuxna patienter med ADHD, trots att inget sådant preparat vid tiden för utredningen var godkänt för nyinsättning hos vuxna. Denna bedömning gjordes mot bakgrund av att en sådan användning stöds av såväl rekommendationer från Läkemedelsverket som expertutlåtanden, svensk klinisk praxis och kliniska studier. I vissa fall har TLV avstått från att göra jämförelser med läkemedel utanför indikation trots att det funnits tydliga tecken på en utbredd användning av läkemedel utanför godkänd indikation med stöd från beprövad erfarenhet. Exempel på detta är Premalex (dnr 3448/2011) som används vid premenstruellt dysforiskt syndrom, där jämförelsen gjordes mot ”ingen behandling”, trots att flera expertgrupper i gynekologi i landet via sina respektive läkemedelskommittéer rekommenderar andra produkter från samma läkemedelsklass utanför godkänd indikation vid behandling av detta tillstånd.

Andra länder

Det rådgivande EUnetHTA-dokumentet om jämförelsealternativ²⁰ baseras på en enkätundersökning riktad till HTA-organisationer. Enligt dokumentet saknas information från allmänna råd, riktlinjer eller motsvarande från flertalet länder om huruvida ett läkemedel måste vara godkänt för den aktuella indikationen för att kunna utgöra jämförelsealternativ. Vissa länder kräver uttryckligen att jämförelsealternativet har samma indikation som det nya läkemedlet. Riktlinjer från ett land uttrycker att även läkemedel som används utanför godkänd indikation kan utgöra jämförelsealternativ om det används i klinisk praxis för det aktuella tillståndet. En av de tio rekommendationerna (rekommendation nr 8) i EUnetHTA-dokumentet lyder:

“If required by national procedural rules, the comparator must have an EU or national marketing authorisation, or if not a pharmaceutical, another form of recognised regulatory approval, for the appropriate indication and line of treatment.”

¹⁸ Beslutet överklagades till Förvaltningsrätten i Stockholm (mål nr30191-14), men förvaltningsrätten avslög överklagandet 2016-05-04, eftersom ”bolaget inte visat att Adempas har sådana medicinska fördelar som motiverar de betydande skillnaderna i pris. Adempas uppfyller därmed inte kravet på kostnadseffektivitet i förhållande till sildenafil och tadalafil”. Se Appendix - fördjupad analys s. 41 för mer detaljerad beskrivning kring detta .

¹⁹ Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, 2007.

²⁰ EUnetHTA, Comparators & Comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s), Summary of current policies and best practice recommendations, Final version February 2013.

Formuleringen ovan visar att EUnetHTA är av uppfattningen att jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation är en fråga för nationell lagstiftning.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England kan uttryckligen acceptera läkemedelsanvändning utanför godkänd indikation eller medicintekniska produkter utan CE-märkning som jämförelsealternativ om de anses utgöra etablerad klinisk praxis för den aktuella indikationen²¹. Resonemanget bakom denna rekommendation är behovet av att jämföra den nya produkten med en behandlingsmetod som faktiskt används i den kliniska verkligheten, och som den nya produkten avser att ersätta. Enligt en sammanställning av Jeanette Kusel på ISPOR 2013²² användes läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i 24 av 91 NICE-utvärderingar under åren 2008-2012. I åtta fall blev utfallet negativt för den nya produkten.

Scottish Medicines Consortium (SMC) anger inte uttryckligen att de använder läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ, men att döma av exempelvis deras rekommendation för läkemedlet Adempas sker det i praktiken. Där rekommenderades subvention för CTEPH (kronisk tromboembolisk pulmonär hypertension, se ovan) som andrahandsalternativ efter PDE5-inhibitorer (t ex sildenafil), som dock saknar denna indikation. Motiveringen till detta beslut framgår inte tydligt av det publicerade beslutet, men bedömningen gjordes sannolikt mot bakgrund av att PDE5-inhibitorer utgör förstahandsalternativ enligt riktlinjer från NHS i Storbritannien²³.

Alternativa förslag

Förutsatt att TLV även fortsättningsvis kommer att acceptera användning av läkemedel som används utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar ser TLV inte något värde i att avstå från att förtydliga detta i de allmänna råden. Alternativet till att genomföra denna ändring är att TLV ändrar sin praxis och fortsättningsvis *inte* tillåter jämförelser med läkemedel som används utanför godkänd indikation. En konsekvens av en sådan ändring är att jämförelser riskerar att göras med behandlingsalternativ som inte används i klinisk praxis. Den vanligaste situationen som kan uppstå är att jämförelser görs med ”ingen behandling” i stället för med ett läkemedel som används utanför godkänd indikation, trots att det senare bedöms vara kostnadseffektivt och kliniskt relevant, alltså har en dokumenterad användning i klinisk praxis och är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Beslut baserade på sådana jämförelser av tveksam klinisk relevans kan skada förmånssystemets legitimitet hos vårdgivare och allmänhet och ha en negativ påverkan på förskrivares följsamhet till exempelvis förmånsbegränsningar. Dessutom kan det leda till att vissa nya läkemedel kommer att beviljas priser till vilka de inte är kostnadseffektiva jämfört med de behandlingsalternativ som

²¹ NICE, Guide to the methods of technology appraisal, 2013, kapitel 6.

²² Speaker notes IP13, ISPOR 16th Annual European Congress.

²³ Denna bedömning kom också TLV fram till i sitt beslut om Adempas.

faktiskt används i klinisk praxis. En följd av detta blir att läkemedelsanvändningen för ett terapiområde som helhet blir mindre kostnadseffektiv. Att inte tillåta läkemedel som används utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ kan också riskera att skapa incitament för utveckling av skenbart innovativa läkemedel, alltså nya läkemedel som inte tillför något till ett terapiområde som inte redan tillgodoses av läkemedel som används utanför godkänd indikation med stöd av vetenskap och beprövad erfarenhet.

Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV att läkemedel som används utanför godkänd indikation även fortsättningsvis ska kunna utgöra jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar och att detta bör förtydligas i de allmänna råden.

Risikanalys

Den föreslagna ändringen överensstämmer med TLV:s arbetsätt och kommer därför inte att påverka utfallet av framtida subventionsansökningar. Riskanalysen har i stället fokuserat på tänkbara negativa konsekvenser av TLV:s arbetsätt.

Frågan om användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i underlag för beslut om subvention har debatterats i den medicinska litteraturen.

I en rapport från UCL School of Pharmacy²⁴, beställd av den brittiska läkemedelsindustriföreningen European Medicines Group (EMG), fördjupar författarna sig i frågan om konsekvenserna av att subventionsmyndigheter använder ej registrerade läkemedel som jämförelsealternativ. Rapporten innefattar både godkända läkemedel som används utanför godkänd indikation och läkemedel som helt saknar godkännande (licensläkemedel). Författarna för fram kritik på flera punkter mot användandet av ej godkänd användning av läkemedel som jämförelsealternativ. Bland annat hävdar författarna att det ofta saknas forskning som stöder användning av läkemedel utanför godkänd indikation, och att om avslagsbeslut för subvention fattas till följd av användning av sådana läkemedel som jämförelsealternativ leder detta till att patientgrupper inte får tillgång till innovativa läkemedel. Författarna framhåller också att bruket av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ underminerar vikten av godkännandeprocessen och hotar incitamenten för investering i utvecklingen av innovationer. Dessutom menar författarna att användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ strider mot europeisk lagstiftning, med hänvisning främst till en dom i Europadomstolen i ärendet Europeiska kommissionen vs Polen (C185/10).

²⁴ Taylor och medförfattare, Licensed to cure?, mars 2014.

I en ledare i tidskriften *PharmacoEconomics* från 2014²⁵ menar författarna att ett läkemedel som används rutinmässigt inom vården utanför godkänd indikation bör kunna utgöra jämförelsealternativ i en ekonomisk utvärdering. Däremot kan det enligt författarna finnas vissa hinder. Att ett läkemedel har bedömts som effektivt och säkert för ett användningsområde innebär inte att det är effektivt och säkert för ett annat. Användningsområden utanför ett läkemedels godkända indikationer kan dessutom utmärkas av brist på evidens, och det finns därför en inbyggd analytisk svårighet i jämförelser med sådana läkemedel. Även när det finns evidens i form av till exempel observationella data som skulle kunna användas för att värdera nyttan med en behandling utanför dess godkända indikation, kan kvaliteten på dessa data vara otillräcklig för detta ändamål. Det finns också enligt författarna vissa juridiska frågor som uppkommer vid användning av läkemedel utanför indikation som jämförelsealternativ, till exempel ansvarsfrågan om skador uppstår till följd av behandlingen, och frågan om förfarandet kan utgöra en form av otillåten marknadsföring. Författarnas slutsats är att om ett läkemedel är eller börjar bli etablerat som standardbehandling för ett tillstånd, oavsett om indikationen är godkänd eller inte, och om det finns tillräckligt underlag för att inkludera läkemedlet en ekonomisk modell, så bör den kunna utgöra jämförelsealternativ.

Ytterligare ett argument mot användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i en hälsoekonomisk utvärdering är att det saknas information om den användningen utanför godkänd indikation i bipacksedel och produktresumé. Detta skulle kunna innebära ett hot mot patientsäkerheten, till exempel om det leder till oavsiktlig feldosering.

Nedan analyseras de huvudsakliga argument mot användandet av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ som TLV har identifierat:

- i. Jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation strider mot lagstiftningen.
- ii. Jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation leder till otillåten marknadsföring.
- iii. Jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation innebär ett patientsäkerhetsproblem.
- iv. Skador som uppkommer till följd av användning av läkemedel utanför indikation täcks inte av Läkemedelsförsäkringen.
- v. Jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation underminerar godkännandeprocessen.
- vi. Jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation innebär att patienter riskerar att inte få tillgång till angelägna godkända läkemedel och att incitament för investering i utveckling av läkemedel hotas.

²⁵ Walton & Schumock, Should off-label drugs be included as comparators in pharmacoeconomic studies? *PharmacoEconomics* 2014 32:1035-7.

i. Strider jämförelser med läkemedel utanför indikation mot lagstiftningen?

En grundläggande förutsättning för att TLV ska kunna använda läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser är att det finns en laglig grund för detta. Av 6 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) framgår att den enskilde har rätt till kostnadsreducering för läkemedel och vissa andra varor under bland annat förutsättningen att läkemedlet ingår i läkemedelsförmånerna och att det har förskrivits för människor av läkare eller vissa andra förskrivningsberättigade i syfte att förebygga, påvisa, lindra eller bota sjukdom eller symtom på sjukdom eller i likartat syfte.

I bestämmelsen anges inget om godkänd indikation som förutsättning för att läkemedlet ska kunna skrivas ut med förmån. Av 6 kap. 1 § patientsäkerhetslagen (2010:659)²⁶ framgår att bland annat läkare ska utföra sitt arbete i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. Vidare framgår av 1 kap. 7 § patientlagen (2014:821) att patienten ska få sakkunnig och omsorgsfull hälso- och sjukvård som är av god kvalitet och som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Detta har tolkats som att det i princip inte finns något lagligt hinder mot att skriva ut ett läkemedel utanför godkända indikationer under förutsättning att förskrivningen sker inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet (jfr till exempel Ds 2004:48, sid. 85.)

Principen vetenskap och beprövad erfarenhet har aldrig definierats i rättskällor men den förekommer flitigt i olika författningar, statliga utredningar och även vetenskapliga artiklar. Den är sedan många år fast förankrad i hälso- och sjukvården. Principen gällde länge dock formellt sett endast för läkare och tandläkare och hade därtill enbart angivits i dess allmänna instruktioner (allmänna läkarinstruktionen (1963:341) och allmänna tandläkarinstruktionen (1963:666) – båda författningarna upphävdes 1994-10-01).

I praktiken har principen emellertid redan gällt för alla yrkesgrupper inom hälso- och sjukvården men det var först genom lag (1994:953) om åligganden för personal inom hälso- och sjukvården (upphävd 1999-01-01) som principen kodifierades i lagstiftningen²⁷.

Ur förarbetena till 1994 års lag framkommer att flera remissinstanser efterlyste ett klagörande med vad som faktiskt avses med uttrycket och principen vetenskap och beprövad erfarenhet. Propositionen citerar härefter Alternativmedicinkommitténs huvudbetänkande (SOU 1989:60 s.

²⁶ Patientsäkerhetslagen (2010:659) trädde i kraft den 1 januari 2011 och ersatte lagen (1998:531) om yrkesverksamhet på hälso- och sjukvårdens område, nedan benämnd LYHS. Paragrafen motsvarar i sak 2 kap. 1 § LYHS. Vad som avses med hälso- och sjukvårdspersonal anges i 1 kap. 4 §. LYHS ersatte lagen (1994:953) om åligganden inom hälso- och sjukvården.

²⁷ Se 2 § lagen (1994:953) om åligganden för personal inom hälso- och sjukvården och 2 kap. 1 § LYHS (båda paragraferna har samma lydelse): Den som tillhör hälso- och sjukvårdspersonalen skall utföra sitt arbete i överensstämmelse med **vetenskap och beprövad erfarenhet**. En patient skall ges sakkunnig och omsorgsfull vård som uppfyller dessa krav [...].

59). Det är ett svar till en enskild läkare år 1976 i prop. 1993/94:14 s. 65, i vilket Socialstyrelsen som sin uppfattning framfört följande till vägledning i tolkningsfrågan av uttrycket vetenskap och beprövad erfarenhet. Socialstyrelsens svar till läkaren är den närmaste definitionen av principen som TLV har kunnat identifiera. Myndigheten är tydlig i sitt svar till läkaren, att i sin yrkesmässiga utövning gäller det att förhålla sig till ”både och” – inte ett ”antingen eller”, när det gäller vetenskap och beprövad erfarenhet. Socialstyrelsen skriver bland annat att i andra fall, då det inte är fråga om en ny behandlingsmetod där det vetenskapliga underlaget ofta får vara grunden för bedömningen, kan långvarig klinisk erfarenhet ligga till grund för bedömningen. Om man dessutom hämtar vägledning ur motivuttalanden i propositionen Om samhällets tillsyn över hälso- och sjukvårdspersonalen m.fl. (prop. 1978/79:220 s. 43 f.) framgår det att ”var och en ska vinnlägga sig om att i vården använda de kunskaper han fått under sin utbildning och den erfarenhet som samlats i hans fack”.

15 § förmånslagen hänvisar till 4 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) och då särskilt begreppet ”ändamålsenligt”²⁸. Sammanfattningsvis innefattar begreppet ändamålsenligt i 4 kap. 1 § läkemedelslagen dels läkemedel som används i enlighet med dess godkända indikationer, och dels läkemedel som används i andra fall då användningen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet, oavsett vilken godkänd indikation läkemedlet har (prop. 2013/14:93, s. 55 ff.). Patienten erbjuds med andra ord sakkunnig och omsorgsfull vård så länge en läkemedelsbehandling ges i enlighet med dess godkända indikationer, eller utanför dess godkända indikation om användningen överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet. Om läkemedlet används i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet, normal användning, uppfyller det därför kravet på att ett läkemedel ska vara ”ändamålsenligt” i nämnda paragraf. Detta är ett viktigt ställningstagande. Det innebär i praktiken att när TLV har att fatta beslut om subvention i enlighet med 15 § förmånslagen har TLV en skyldighet att *inte* bortse från ett behandlingsalternativ som kan vara ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till det läkemedel som är under prövning, om det behandlingsalternativet överensstämmer med vetenskap och beprövad erfarenhet och oavsett om det har godkänd indikation för det aktuella tillståndet eller inte.

I ärendet dnr 2657/2014 (Adempas) beslutade TLV att läkemedlet ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. TLV bedömde att läkemedel som används utanför godkänd indikation vid det aktuella tillståndet (CTEPH; kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension) var relevanta jämförelsealternativ. Företaget överklagade beslutet och anmodade att Adempas ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning. Företaget ansåg att ett

²⁸Den nya läkemedelslagen som trädde ikraft 2016-01-01. I paragrafen anges grundläggande krav på läkemedel. Paragrafen motsvarar, med vissa mindre språkliga ändringar, 4 § första stycket och delar av andra stycket nuvarande läkemedelslag. Bestämmelsen fanns med i den ursprungliga läkemedelslagen. Se prop. 2014/15:91 s. 66 samt under , författningskommentaren s 117 f. Se prop. 1991/92:107 avsnitt 2.6 och i författningskommentaren s. 79 för närmare beskrivning.

läkemedel som är godkänt för viss behandling per definition måste anses som väsentligt mer ändamålsenligt behandlingsalternativ än ett ej godkänt läkemedel som alternativ.

Förvaltningsrätten avslag överklagan. Som skäl för sitt ställningstagande anförde domstolen att även om Adempas är det första godkända läkemedlet vid CTEPH, finns andra behandlingsmetoder som är jämförbara. Förvaltningsrätten delade TLV:s bedömning att läkemedel godkända för behandling av PAH (pulmonell arteriell hypertension) är relevanta jämförelsealternativ vid prövning av om Adempas uppfyller förutsättningarna för subvention då utredningen i målet visar att dessa läkemedel används i klinisk praxis vid behandling av CTEPH. Domstolen anförde vidare att företaget inte visat att Adempas har sådana medicinska fördelar som motiverar de betydande skillnaderna i pris. Förvaltningsrättens dom har överklagats.

Det är också viktigt att klargöra hur användning av läkemedel utanför godkänd indikation förhåller sig till lagstiftningen om patientsäkerhet. Numera stadgas skyldigheter för hälso- och sjukvårdspersonal m.fl. i patientsäkerhetslagen (2010:659) som trädde i kraft den 1 januari 2011. När det gäller frågan om patientsäkerhet framgår det i 1 kap. 6 § att ”Med patientsäkerhet avses i denna lag skydd mot vårdskada”. Förarbetena till lagen anger att ”vård som inte står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet kan innebära risker för vårdskada och därmed en fara för patientsäkerheten” (prop. 2009/10:210 s. 83 och s. 191).

Det framstår således som att det är när hälso- och sjukvårdspersonal utför sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet som lagstiftaren anser att vården ges med en *hög patientsäkerhet* (se a.a. s. 191). Även detta är ett viktigt ställningstagande för att visa på förutsättningarna för TLV:s bedömningar enligt 15 § förmånslagen.

I rapporten ”Licensed to cure?” från UCL school of pharmacy²⁹ anför en dom från EU-domstolen i målet Europakommissionen vs Polen (C185/10) som stöd för att jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation inte är förenligt med europeisk lagstiftning. Samma dom hänvisade en advokatbyrå på uppdrag av ett läkemedelsföretag till i ett brev³⁰ till Socialstyrelsen angående de pågående riktlinjerna för multipel skleros (MS) och Parkinsons sjukdom, om i vilken mån cancerläkemedlet MabThera (rituximab) skulle komma att rekommenderas utanför godkänd indikation vid behandling av MS.

I den aktuella domen³¹ prövade EU-domstolen tillämpningsområdet för och betydelsen av artikel 5.1 i direktiv 2001/83/EG.³² Av artikel 5.1 framgår att när villkoren i bestämmelsen är

²⁹ Taylor och medförfattare, Licensed to cure?, mars 2014.

³⁰ Mannheimer Swartling, brev till Socialstyrelsen, januari 2016.

³¹ Domstolens dom (tredje avdelningen) den 29 mars 2012, Europeiska kommissionen mot Republiken Polen.

³² Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, s. 67), i dess lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 (EUT L 324, s. 121).

uppfylla krävs inte det godkännande för försäljning som normalt krävs enligt artikel 6 i direktivet. Vid en tolkning av domen framkommer bland annat att det är otillåtet att av ekonomiska skäl använda icke-godkända läkemedel när det finns godkända läkemedel.

För att det ska vara tillåtet att använda ej godkända läkemedel ska det finnas medicinska skäl. TLV:s tolkning är att EU-domstolens dom inte är relevant för detta fall. Domen förefaller handla om otillåten användning av läkemedel som faktiskt saknar godkännande, snarare än om användning av godkända läkemedel utanför godkänd indikation. När det gäller det nämnda fallet med MabThera är det ett godkänt läkemedel som används utanför godkänd indikation. Det är alltså inte fråga om användning av ett ej godkänt läkemedel. EU-domstolens ställningstagande torde därför sakna relevans i detta fall.

Sammantaget är det TLV:s bedömning att användning av jämförelsealternativ som inte har samma godkända indikationer som det läkemedel som är under prövning har en laglig grund, under förutsättning att användningen står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

ii. Leder jämförelser med läkemedel utanför indikation till otillåten marknadsföring?

Om det finns särskilda skäl har TLV möjlighet att i enlighet med 11 § förmånslagen fatta beslut om begränsad subvention av ett läkemedel till ett visst användningsområde eller till en viss patientgrupp (prop. 2001/02:63 s 37 ff). Vid en prövning av en subventionsansökan kan ett läkemedel som används inom ramen för vetenskap och beprövad erfarenhet men utanför godkänd indikation användas som jämförelsealternativ. Det leder ibland till att det nya läkemedlet beläggs med en andrahandsbegränsning. Även om en sådan begränsning är ovanlig kan det innebära att det nya läkemedlet subventioneras först efter att patienten har prövat ett läkemedel som används utanför godkänd indikation. Med stöd av 11 § förmånslagen kan TLV ålägga företaget villkor, till exempel att företaget är skyldigt att informera om förmånsbegränsningar i sin marknadsföring. En fråga som det finns anledning att belysa är hur detta förhåller sig till att marknadsföring av läkemedel utanför dess godkända indikation inte är tillåtet enligt rådande lagstiftning³³.

TLV anser att det inte strider mot lagstiftningen om marknadsföring av läkemedel att ställa upp ett sådant villkor som anges ovan. Finansiellt oberoende parter som myndigheter, enskilda förskrivare och forskare bör kunna uttala sig om användning av läkemedel utanför godkänd indikation utan att det ska träffas av förbudet mot marknadsföring.

³³ 12 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315), se även LVFS (2009:6).

Huvudargumentet är att subventionsbeslutet meddelar information om ett myndighetsvillkor vilket inte kan anses vara fråga om marknadsföring. TLV uttalar sig om villkor för det läkemedel som har prövats och inte för jämförelsealternativet som har använts i utredningen. Villkoret i beslutet innebär inte att TLV har några synpunkter på jämförelsealternativets medicinska användning – det har förskrivarna kontroll över. TLV meddelar endast att läkemedlet B ska subventioneras först när läkemedlet A har prövats eller inte har den avsedda verkan. Att subventionsbeslutet förenas med ett villkor som företaget måste inkludera i sin marknadsföring innebär inte enligt TLV en marknadsföring av jämförelsealternativet. Däremot kan det påverka hur företaget utformar informationen i anslutning till marknadsföringen av det nya läkemedlet. Utformningen måste givetvis göras utifrån att det är en myndighetsinformation som på ett korrekt sätt ska förmedlas vidare.

TLV anser således att om företaget informerar om ett myndighetsbeslut ska det inte betraktas som marknadsföring. Detta resonemang ligger i linje med Högsta domstolens (HD) avgörande NJA 2008 s. 1192 att ett subventionsbeslut inte kan anses vara marknadsföring. HD har utgått från att myndighetsproceduren är en sak och marknadsföringen en annan. Det är därmed svårt att se att det skulle betraktas som marknadsföring när företag i enlighet med villkoret informerar om myndighetsbeslut om begränsning på ett korrekt sätt.

iii. Innebär jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation ett patientsäkerhetsproblem?

Om TLV beslutar om avslag på en subventionsansökan eller begränsad subvention när det nya läkemedlet jämförts med ett behandlingsalternativ som används utanför godkänd indikation, hänvisar TLV indirekt förskrivare och patienter till andra behandlingsalternativ, inklusive jämförelsealternativet. I teorin kan detta innebära ett patientsäkerhetsproblem. Detta beror på att det kan saknas evidens för att läkemedlet som används utanför godkänd indikation är effektivt och säkert för användningen utanför godkänd indikation. Att ett läkemedel har bedömts som effektivt och säkert för ett användningsområde innebär inte att det är effektivt och säkert för ett annat. Dessutom saknas uppgifter om användningen utanför godkänd indikation i läkemedlets bipacksedel, produktresumé och FASS-texter vilket medför risk för felanvändning.

Vid bedömningen av om ett läkemedel utanför godkänd indikation kan anses utgöra ett kliniskt relevant behandlingsalternativ görs en extrapolering från vad som är känt om läkemedlet från studier vid ett visst tillstånd, population eller dosering till ett annat tillstånd, population eller dosering. I bland annat den pediatrika medicinen är denna typ av extrapolering vanlig, när barn behandlas med läkemedel som enbart är godkända för behandling av vuxna patienter. Dessutom finns biologiska skillnader som gör att både effekt och säkerhet kan variera mellan populationer,

till exempel barn, vuxna och äldre, och vid samsjuklighet. Vid användning av läkemedel utanför godkänd indikation måste sådana faktorer tas i beaktande.

Det kan i många situationer vara motiverat att göra antaganden om effekt och säkerhet för en ej godkänd indikation för ett läkemedel som är godkänt för andra indikationer. Ofta finns det till exempel biologiska skäl att anta att ett läkemedel som har visats vara effektivt och säkert för en indikation även kan användas för en annan indikation. Exempel på detta är likheter mellan godkända och ej godkända indikationer. Likheter mellan läkemedel med respektive utan godkänd indikation för ett givet tillstånd avseende verkningsmekanism och farmakologisk effekt är också exempel på situationer som kan underlätta en extrapolering från en godkänd indikation till en ej godkänd. Särskilt uppenbart blir det när samma substans har olika indikationer under olika varumärken, till exempel när ett generikum inte har exakt samma indikation som originalläkemedlet. Långvarig klinisk erfarenhet och biologisk rimlighet kan ge ytterligare stöd för antaganden om effekt och säkerhet för ej godkända indikationer. Att extrapolera mellan tillstånd med olika svårighetsgrad kan dock medföra svårigheter eftersom man vid behandling av sjukdomar med hög svårighetsgrad som cancer kan acceptera allvarliga biverkningar som knappast skulle accepteras vid behandling av lindrigare tillstånd.

Det är felaktigt att det alltid finns stark evidens för effekt och säkerhet för godkända indikationer, och omvänt att evidensen för ej godkända indikationer alltid är svag. Det finns många skäl till varför ett läkemedel inte är godkänt för en viss indikation. För många läkemedel finns evidens för både effekt och säkerhet även för användningsområden utanför dess godkända indikationer. För vissa läkemedel har evidensbaserad användning som ej överensstämmer med produktresumén en utbredd användning i klinisk praxis³⁴.

Samtidigt finns många godkända läkemedel där det vetenskapliga underlaget är svagt, även läkemedel som har godkänts i modern tid. Dels gäller det flera så kallade sär-läkemedel, alltså läkemedel för sjukdomar som drabbar mycket få patienter, där patientunderlaget för studier kan vara otillräckligt, och där bristen på behandlingsalternativ och den stora angelägenheten medför att de godkänns på ett vetenskapligt underlag som inte skulle accepteras i normala fall. Dels gäller det äldre läkemedel som kanske har använts på licens under lång tid, och sedan godkänts av de regulatoriska myndigheterna. För det motilitetsstimulerande medlet Domperidon (dnr 3341/2012) saknas kliniskt underlag för det område som det främst används för i klinisk praxis, och för vilket läkemedlet beviljades subvention. Också för läkemedlet Konaktion Novum (dnr 2672/2009) höll det vetenskapliga underlaget en lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt sett

³⁴ Till exempel används i svensk klinisk praxis en laddningsdos av klopidogrel vid kranskärslsjukdom som överskrider den godkända dosen, se till exempel Janusinfo, Rekommendationer för behandling av kranskärslsjukdom med klopidogrel (Plavix) som tillägg till Trombyl. Ytterligare ett exempel är användning av tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) vid neuropatisk smärta, se Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta, Behandlingsrekommendation, 2007.

kräver. För många nya läkemedel där det vetenskapliga underlaget är svagt fästs alltså stor vikt vid angelägenhet eller lång klinisk erfarenhet vid godkännandet.

TLV:s grundläggande krav på jämförelsealternativ i en hälsoekonomisk analys är att det uppfyller kraven på klinisk relevans, vilket innebär dels att behandlingen har en viss användning i svensk klinisk praxis, dels att den är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Behandlingar som bedöms vara förenliga med vetenskap och beprövad erfarenhet för ett givet tillstånd, oavsett om behandlingen har den aktuella indikationen eller ej, bör per definition anses vara tillräckligt effektiva och säkra för tillståndet ifråga (prop. 2009/10:210 s. 83 ff)³⁵. Utlåtanden från kliniska experter, riktlinjer och rekommendationer från nationella eller regionala myndigheter eller nationella eller internationella specialistföreningar, samt registerdata som styrker påståenden om klinisk praxis kan i sådana fall accepteras som underlag.

I alla situationer där ett läkemedel används för andra ändamål än de godkända indikationerna föreligger problematiken med att det saknas information i bipacksedeln och annat officiellt informationsmaterial (produktresumé, FASS-texter) om det aktuella användningsområdet. Det finns därmed en risk för ej avsedd användning, till exempel feldosering, vid förskrivning utanför godkänd indikation. Denna risk kan dock minimeras genom tydliga skriftliga anvisningar från förskrivaren. Det bör också nämnas att risk för felanvändning också finns när läkemedel används vid de indikationer de är godkända för. Det är förskrivarnas och apotekens ansvar att se till att patienten har förstått varför ett läkemedel ska tas och hur det ska användas, oavsett om läkemedlet är godkänt för tillståndet eller inte. Slutligen bör understrykas att det saknas stöd för en eventuell överrisk för felanvändning vid användning av läkemedel utanför godkänd indikation, förutsatt att användningen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. I en registerstudie från Kanada jämfördes risken för biverkningar vid behandling med läkemedel som används enligt godkänd indikation med läkemedel som används utanför godkänd indikation med respektive utan vetenskapligt stöd. Studien visade att risken för biverkningar var densamma för läkemedel som används inom indikation och utanför godkänd indikation när det fanns vetenskapligt stöd för den senare. När vetenskapligt stöd saknades var dock risken förhöjd.³⁶

Sammanfattningsvis bedömer TLV att användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser inte är ett allvarligt problem för patientsäkerheten, eftersom endast jämförelsealternativ som används i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet enligt TLV:s rutiner är aktuella som jämförelsealternativ. Avsaknad av information i bipacksedeln och produktresumén om ej godkända indikationer skulle hypotetiskt

³⁵ Patientsäkerhet föreslås i den nya lagen definieras som skydd mot vårdskada. Regeringen instämmer i att det är viktigt att begreppet används stringent. Det är naturligtvis otillfredsställande om begreppet synes vara vidare i vissa bestämmelser än i andra. Regeringen anser dock att till exempel tillhandahålla vård som inte är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet eller att i övrigt inte följa författningar som hälso- och sjukvården ska tillämpa kan innebära risker för vårdskada och därmed utgöra en fara för patientsäkerheten.

³⁶ Egale och medarbetare, Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population, JAMA Intern Med 2015.

kunna leda till att läkemedel används på fel sätt och därmed medföra ett visst patientsäkerhetsproblem, men det saknas stöd för att denna risk är annat än teoretisk.

iv. Täckts inte skador som uppkommer till följd av användning av läkemedel utanför indikation av Läkemedelsförsäkringen?

Frågan om vem som bär ansvar för eventuella skador som uppkommer vid användning av läkemedel utanför dess godkända indikation diskuteras flitigt framför allt i USA. Där kan ersättningsfrågan vid uppkomst av vårdrelaterade skador bland annat hanteras genom att vårdgivare kan bli stämda av sina patienter. Frågan är inte lika utförligt diskuterad i Sverige, där ersättning för skador som uppkommer i vården framför allt hanteras av Patientförsäkringen och Läkemedelsförsäkringen. TLV har haft kommunikation med Anders Öhlén, tidigare VD på Läkemedelsförsäkringen³⁷. Läkemedelsförsäkringens anvisningar gör gällande att ”Läkemedelsskada ersätts inte om skadan med övervägande sannolikhet är orsakad av förordnande eller utlämnande av läkemedel i strid med föreskrifter eller anvisningar”³⁸. Enligt Öhlén gäller Läkemedelsförsäkringen även vid användning av läkemedel utanför godkänd indikation, förutsatt att denna användning sker i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. I komplicerade fall har Läkemedelsförsäkringen en dialog med Patientförsäkringen, för att försäkra sig om att frågan tas omhand.

Vid uppkomst av vårdskador kan en vårdgivare också bli anmäld till Inspektionen för vård och omsorg (IVO)³⁹. Vid en anmälan till IVO görs en bedömning om förskrivaren har agerat i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet⁴⁰. Vetenskap och beprövad erfarenhet är med andra ord överordnad ett läkemedels regulatoriska status. Under förutsättning att ett läkemedel förskrivs i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet har följaktligen ett läkemedels regulatoriska status ingen avgörande betydelse för vare sig ersättning till patienter eller ansvar för vårdgivare⁴¹.

Om ett nytt läkemedel jämförs med ett läkemedel utanför godkänd indikation i ett subventionsärende kommer vid händelse av avslag eller subventionsbegränsning patienter och vårdgivare att hänvisas till detta läkemedel. Förutsatt att användningen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet, torde dock eventuella skador som uppstår i samband med behandlingen ersättas av Läkemedelsförsäkringen och/eller Patientförsäkringen. Eftersom endast behandlingar som är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet är

³⁷ Korrespondens via e-post, 13 mars 2015.

³⁸ Läkemedelsförsäkringens åtagande att utge ersättning för läkemedelsskada §4.

³⁹ IVO:s främsta uppgift är att svara för tillsyn och tillståndsprovning inom hälso- och sjukvård och därmed jämförlig verksamhet, socialtjänst och verksamhet enligt lagen (1993:387) om stöd och service till vissa funktionshindrade. Tillsynsuppdraget omfattar även handläggning av anmälningar, till exempel enligt lex Sarah och lex Maria, enskilda personers klagomål på hälso- och sjukvård och socialtjänst och kommunernas skyldighet att rapportera ej verkställda beslut. IVO ansvarar också för register över verksamheter enligt socialtjänstlagen (2001:453) och lagen (1993:387) om stöd och service till vissa funktionshindrade.

⁴⁰ Se Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2015:12 6 § punkten 6 angående utredning av en händelse/vårdskada.

⁴¹ Se a.a. (SOSFS 2015:12).

aktuella som jämförelsealternativ, innebär därför inte användandet av sådana läkemedel att patienter står utan skydd vid uppkomst av eventuell läkemedelsskada.

v. *Underminerar jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation godkännandeprocessen?*

Godkännandeprocessen innebär att de regulatoriska myndigheterna har värderat läkemedlets nytta/risk-profil, och dessutom att tillverkningen håller acceptabel kvalitet. Proceduren förutsätter att företaget som marknadsför produkten självt tar initiativ till att ansöka om godkännande. Ansökan om godkännande är förenad med initiala kostnader, och bibehållande av ett godkännande är också förenat med en årsavgift (för humanläkemedel, ca 50 000 kr/år). Godkännandet innebär försäljnings- och marknadsföringstillstånd för de godkända indikationerna.

Läkemedel kan också avregistreras på företagets initiativ. En anledning till detta är troligen ekonomisk (exempelvis till följd av liten försäljning), men andra anledningar kan vara tillverkningsproblem eller upptäckt av allvarliga biverkningar. Avregistrering av ett läkemedel innebär att det inte längre är godkänt för försäljning i Sverige. Ibland sker avregistreringar trots en väsentlig användning och utan tydliga tecken på bristande säkerhet. Ett uppmärksammat exempel på en avregistrering som skedde trots en inte oansenlig användning är psykosläkemedlet Trilafon⁴² som avregistrerades 2012 trots att över 7000 personer hämtade ut preparatet årligen (i Sverige behandlades under samma år drygt 140 000 personer med psykosläkemedel).

Beroende på val av ansökningsprocedur kan situationer uppstå där ett läkemedel är godkänt i Sverige men inte i ett annat EU-land och vice versa. Genom avregistreringsproceduren kan också godkännandet upphöra för ett tidigare godkänt läkemedel. Situationer där nya läkemedel godkänts i andra EU-länder, men företaget valt att inte söka godkännande i Sverige, eller där avregistrering har gjorts av andra skäl än medicinska, är de tydligaste exemplen på när avsaknad av godkännande inte kan tolkas som avsaknad av evidens för effekt och säkerhet. Dessa extremfall tydliggör att läkemedel som saknar godkännande i Sverige både kan ha ett starkt vetenskapligt stöd för effekt och säkerhet, och dessutom kan ha beviljats godkännande i Sverige eller i andra europeiska länder.

Det enkla svaret på varför ett läkemedel saknar godkännande för en given indikation är att företaget som marknadsför läkemedlet inte har ansökt om godkännande. Ofta är anledningen att företaget inte har utfört de rigorösa kliniska studier som krävs för ett godkännande. Möjliga anledningar kan till exempel vara:

- Dessa studier är kostsamma och dessutom riskfyllda eftersom utfallet kan vara osäkert.

⁴² Nyheter från Läkemedelsverket, Tryptizol och Trilafon avregistreras.

- Företaget kan välja att fokusera på ett eller ett fåtal av läkemedlets potentiella användningsområden för att på så sätt förkorta tiden till marknadsgodkännande.
- Fördelarna med att ta fram ett kliniskt underlag till stöd för godkännande för en viss indikation överväger inte kostnaderna, till exempel för att det rör sig om en ovanlig sjukdom.
- Etiska, juridiska eller logistiska faktorer gör det svårt eller omöjligt att utföra kliniska studier.
- Företaget kände inte till möjligheten att använda läkemedlet för ett visst terapiområde när produkten utvecklades.
- För äldre läkemedel där patenten har gått ut, eller där patentet närmar sig slutet på sin livslängd, saknas ofta ekonomiska incitament för företagen att investera i de studier som krävs för ett godkännande för en ny indikation.

Det kan också vara så att företaget har prövat läkemedlet för ett visst användningsområde, men ändå bestämmer sig för att inte ansöka om godkännande. Exempel på tänkbara anledningar är:

- Studierna lever inte upp till de regulatoriska myndigheternas krav.
- Företaget saknar incitament för att få produkten godkänd för en viss indikation. Till exempel för att en annan produkt från samma företag är godkänd eller kommer att godkännas för den aktuella indikationen och företaget vill undvika konkurrens mellan sina egna produkter.
- Andra skäl, till exempel om läkemedlen till följd av kulturella faktorer i ett eller flera europeiska länder anses vara kontroversiella (födelsekontroll, behandling av livsstilssjukdomar, narkotikaklassade läkemedel) och ansökan om ett godkännande skulle medföra dålig publicitet.

Skillnader i indikation mellan snarlika produkter kan också till viss del förklaras av att de regulatoriska myndigheterna ibland accepterar en bredare indikation än vad de kliniska studierna medger, och i andra fall en avgränsad indikation baserad på det patientmaterial som användes i den pivotala studien. I det senare fallet blir åtskilliga snarlika patientgrupper och tillstånd formellt utanför godkänd indikation. Användningsområden utanför ett läkemedels godkända indikation växer med tiden fram i klinisk praxis, och det finns ibland en lång klinisk erfarenhet av sådan användning. Ibland dokumenteras effekten i uppföljningsregister, och det förekommer att icke-kommersiella aktörer finansierar studier för att systematiskt bedöma effekt och säkerhet av läkemedel för andra användningsområden än de godkända. Men det framstår som ovanligt att på så sätt framtagen evidens för ett läkemedels effekt och säkerhet för ett användningsområde utanför godkänd indikation leder till att företaget ansöker om godkännande för indikationen i fråga.

Företagen avgör vilka indikationer man söker godkännande för, och företagen kan också välja att avregistrera ett läkemedel från marknaden. De möjligheter som lagstiftningen tillåter för myndigheter och den medicinska professionen att uttrycka att ett läkemedel bör kunna användas utanför de godkända indikationerna är genom kunskapsstyrning och ekonomisk styrning, inklusive subventionsbeslut. Till exempel har tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) i rekommendationer från Läkemedelsverket samma höga rekommendationsgrad som gabapentin vid behandling av perifer neuropatisk smärta, trots att TCA saknar denna indikation⁴³.

TLV bedömer att användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar inte underminerar godkännandeprocessen. Idag är godkännandeprocessen beroende av företagets vilja att ansöka, och det finns ingen möjlighet för myndigheter att addera godkända indikationer till ett läkemedel mot företagets vilja, även när användningen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Användning av läkemedel utanför godkänd indikation sker inte utan goda skäl utan är ett resultat av tidigare otillfredsställda medicinska behov.

vi. Innebär jämförelser med läkemedel utanför godkänd indikation att patienter riskerar att inte få tillgång till angelägna godkända läkemedel och att incitament för investering i utveckling av läkemedel hotas?

När TLV fattar beslut om avslag på subventionsansökan eller begränsad subvention innebär det att användningen av det nya läkemedlet kan bli mycket begränsad eller obefintlig. Ett argument som ibland anförs mot användandet av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ är att patienter riskerar att inte få tillgång till godkända, innovativa läkemedel. Oron för att användandet av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ gör det svårt eller omöjligt att introducera nya läkemedel på marknaden kan i sin tur medföra att incitamenten för investering i utveckling av innovativa läkemedel hotas. Särskilt hög blir risken för detta när jämförelsealternativet har ett lågt pris, till exempel om patentet har gått ut och det finns generisk konkurrens.

Resonemanget utgår vanligtvis från en situation där det inte finns några behandlingsalternativ med godkänd indikation, där det nya läkemedlet alltså är det första med godkänd indikation för det aktuella tillståndet och där det enda alternativet till en jämförelse med ett läkemedel utanför godkänd indikation är en jämförelse med "ingen behandling". I en sådan situation kan det nya läkemedlet bedömas som kostnadseffektivt till det begärda priset i jämförelse med "ingen behandling", men inte i jämförelse med ett läkemedel som används utanför godkänd indikation för samma tillstånd. Detta är en följd av att skillnaden i medicinsk effekt bedöms vara större i jämförelsen med "ingen behandling" än med läkemedlet som används utanför godkänd

⁴³ Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, 2007.

indikation. Detta gäller förstas under förutsättning att jämförelsealternativet, läkemedlet som används utanför godkänd indikation, har en viss medicinsk effekt. Detta kan man dock rimligen förutsätta om det gäller en behandling som av hälso- och sjukvårdsprofessionen bedöms vara i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

En orsak till avslag kan vara att företaget inte har kunnat visa att det nya läkemedlet tillför en nytta som står i proportion till merkostnaderna i jämförelse med det relevanta jämförelsealternativet. TLV anser att det finns fog att ifrågasätta om det nya läkemedlet verkligen tillför någon väsentlig nytta till terapiområdet i en sådan situation. Detta gäller, enligt TLV:s bedömning, även i situationer där det relevanta jämförelsealternativet är ett läkemedel som används utanför godkänd indikation, förutsatt att det finns goda grunder för att jämförelsealternativet är ett kliniskt relevant och kostnadseffektivt behandlingsalternativ för det aktuella tillståndet. TLV bedömer att innovativa läkemedel, som inte bara är nya utan också tillför terapiområdet en väsentlig nytta, torde kunna beviljas subvention även för terapiområden där användningen av läkemedel utanför godkänd indikation i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet inte är obetydlig i klinisk praxis.

Avslag på subventionsansökan eller begränsad subvention i ärenden där jämförelsealternativet är ett läkemedel som används utanför godkänd indikation är relativt ovanligt. Det förekommer främst när det nya läkemedlet är godkänt för ett terapiområde där det finns en allmänt utbredd, ofta långvarig och kostnadseffektiv användning av läkemedel utanför godkänd indikation i klinisk praxis, och där företaget inte kan visa att läkemedlets marginalnytta kan motivera ett i regel betydligt högre pris i förhållande till ett jämförelsealternativ som används utanför godkänd indikation. Samma situation kan även uppstå när jämförelsealternativet är ett läkemedel som är godkänt för det aktuella tillståndet. Det kan också förekomma när jämförelsealternativet är en icke-farmakologisk behandling, till exempel kirurgi eller psykoterapi.

Användandet av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ kan alltså resultera i att patienter inte får tillgång till vissa nya läkemedel som är godkända för den aktuella indikationen. Det kan också hota incitament för investering i utveckling av läkemedel för terapiområden där det finns en etablerad och väl underbyggd användning av läkemedel utanför godkänd indikation, och där det nya läkemedlet inte tillför någon väsentlig nytta till terapiområdet. TLV ser dock inte någon större risk att användningen av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ hotar vare sig tillgång till eller incitament för investering i utveckling av nya läkemedel som tillför terapiområdet en väsentlig nytta i jämförelse med befintliga behandlingsalternativ, oavsett om de senare är godkända för den aktuella indikationen eller ej. Detsamma gäller terapiområden där det helt saknas behandlingsalternativ och där behovet av nya läkemedel därmed är mycket högt. I teorin kan användning av läkemedel utanför godkänd indikation som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar till och med skapa incitament för och styra utvecklingen mot innovativa och bättre läkemedel.

En annan sida av detta argument går ut på att det kan vara mycket svårt eller omöjligt för företaget som ansöker om subvention för ett nytt läkemedel att påvisa en effektskillnad i jämförelse med ett behandlingsalternativ där det vetenskapliga underlaget har brister, vilket kan vara fallet för läkemedel som används utanför indikation. Vid ansökan om subvention måste företaget som marknadsför det nya läkemedlet visa att läkemedlets kostnad står i rimlig proportion till den nytta som läkemedlet tillför i förhållande till jämförelsealternativet. Avsaknad av direkt jämförande studier mellan det nya läkemedlet och det relevanta jämförelsealternativet är sällan ett hinder för en sådan jämförelse, då TLV även accepterar indirekta jämförelser. Indirekta jämförelser är statistiska metoder för att med utgångspunkt från andra studier – till exempel placebokontrollerade studier – skatta en eventuell effektskillnad (se ändringsförslag 6, Förtydligande om indirekta jämförelser). En indirekt effektjämförelse mellan två behandlingar förutsätter dock att det finns kliniska studier för båda behandlingarna vid det aktuella tillståndet, och att dessa är tillräckligt snarlika avseende till exempel studiedesign och studiepopulation för att tillåta en indirekt jämförelse. För företaget som ansöker om subvention kan det bli tekniskt svårt att påvisa läkemedlets relativa nytta om det saknas kliniska studier för jämförelsealternativet, eller om de studier som finns tillgängliga är beskaffade så att de inte kan ingå i en indirekt jämförelse. Eftersom evidens i form av kliniska studier ibland saknas för användningsområden utanför godkänd indikation, så omöjliggörs i praktiken indirekta jämförelser. Därför bör, enligt resonemanget, läkemedel som används utanför godkänd indikation inte accepteras som jämförelsealternativ.

TLV instämmer i att brister i underlaget för jämförelsealternativets effekt och säkerhet är ett problem som ofta gör det tekniskt svårt för företaget som ansöker om subvention att påvisa marginalnyttan med det nya läkemedlet. Men detta problem är inte unikt för situationer där jämförelsealternativet är ett läkemedel som används utanför godkänd indikation. Att det vetenskapliga underlaget för ett jämförelsealternativ är svagare än för det nya läkemedlet är vanligt förekommande, även när jämförelsealternativet är godkänt för den aktuella indikationen. Detta gäller till exempel när jämförelsealternativet är ett äldre läkemedel. För sådana finns å andra sidan ofta en gedigen erfarenhet av läkemedlet. Beprövad erfarenhet kan vara dokumenterad genom till exempel registerdata, riktlinjer och rekommendationer från internationella, nationella eller regionala myndigheter eller kunskapsorganisationer, eller utlåtanden från kliniska experter. Dessa typer av dokumentation utgör också viktiga former av evidens, om än inte lika vetenskapligt robusta som kontrollerade kliniska studier. Det är dessutom inte så att användning utanför godkänd indikation alltid är förenad med avsaknad av evidens. För många användningsområden utanför godkänd indikation finns tvärtom starkt stöd från kliniska studier⁴⁴.

⁴⁴ Ett exempel är tricykliska antidepressiva läkemedel vid behandling av neuropatisk smärta, se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer.

Det bör också understrykas att även när det finns starkt stöd från kliniska studier för jämförelsealternativets effekt och säkerhet så kan det finnas faktorer som försvårar en jämförelse. Skillnader i till exempel studiedesign mellan studierna för det nya läkemedlet och jämförelsealternativet resulterar ofta i att osäkerheten i en indirekt jämförelse blir hög. Det förekommer också att en indirekt jämförelse försvåras av brister i underlaget för det nya läkemedlet, till exempel om företaget har valt att utforma sina kliniska studier på ett sätt som avviker kraftigt från de studier som är gjorda för jämförelsealternativet.

I det kliniska utvecklingsprogrammet har företaget som ska lansera ett nytt läkemedel möjlighet att göra direkt jämförande studier mot läkemedel som används i klinisk praxis vid det aktuella tillståndet. Men i de fall det saknas internationell samstämmighet om att ett läkemedel som används utanför godkänd indikation är rutinbehandling för ett visst tillstånd är det orimligt att begära av företagen att direkt jämförande studier ska göras med detta läkemedel. Incitamentet för företaget att inkludera en mer eller mindre bristfälligt dokumenterad behandling utanför dess godkända indikation i en klinisk studie är dessutom litet, eftersom en sådan studie riskerar att stärka positionen för det läkemedel som används utanför godkänd indikation i klinisk praxis. Då återstår möjligheten för företaget att utföra en indirekt jämförelse. Om en sådan statistisk analys inte kan göras till följd av att det saknas studier för jämförelsealternativet eller där de studier som finns har en studiedesign som avviker från studierna på det nya läkemedlet krävs en annan lösning, till exempel en så kallad naiv indirekt jämförelse (se ändringsförslag 6). Även om en sådan endast i undantagsfall är tillräckligt övertygande för att TLV ska kunna acceptera ett påstående om en större klinisk nytta för det nya läkemedlet, så är naiva indirekta jämförelser ibland tillräckliga för att ett påstående om jämförbarhet ska kunna accepteras.

Sammanfattningsvis kan brist på kliniska data för ett jämförelsealternativ med eller utan identisk godkänd indikation leda till svårigheter för företaget att med en indirekt jämförelse visa att det nya läkemedlet tillför en större nytta än jämförelsealternativet. Men resonemang baserat på naiva indirekta jämförelser är oftast tillräckligt för att TLV ska kunna acceptera ett påstående om jämförbar effekt och säkerhet. Användandet av jämförelsealternativ med brister i de kliniska studierna är därmed inget hinder för ett läkemedels inträde på marknaden, såvida inte det pris som företaget begär är oskäligt högt.

4. Även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ

Föreslagen ändring

TLV föreslår att i de allmänna råden om hälsoekonomiska utvärderingar förtydliga att även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra relevant jämförelsealternativ. I de allmänna råden föreslås därför följande mening läggas till:

”Även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ.”

Vad innebär ändringen i praktiken?

Som framgår nedan har det i undantagsfall förekommit att TLV har accepterat läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ när det gäller subventionsansökningar om öppenvårdsläkemedel. Däremot har det varit relativt vanligt förekommande vid hälsoekonomiska utvärderingar av klinikläkemedel. Den föreslagna ändringen innebär ett förtydligande av att även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna *kan* utgöra jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser, oavsett om det rör sig om ett öppenvårdsläkemedel eller klinikläkemedel. Förutsättningar för detta är att det rör sig om kliniskt relevanta behandlingsalternativ och att det inte finns anledning att anta att de inte är kostnadseffektiva. Om det råder osäkerhet om huruvida behandlingsalternativet i fråga är kostnadseffektivt eller inte – till exempel om dess kostnadseffektivitet aldrig prövats av TLV för det aktuella tillståndet – kan analysen dock behöva kompletteras med en jämförelse med annan behandling eller ingen behandling. En bedömning måste göras från fall till fall. Förslaget innebär också att det blir svårare för företag att kringgå generisk konkurrens genom att begära utträde ur läkemedelsförmånerna för originalläkemedlet i samband med patentutgång.

Varför gör TLV denna ändring?

Många läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna har trots detta en utbredd användning som bekostas med offentliga medel. Dit hör många klinikläkemedel, öppenvårdsläkemedel som finansieras på individbasis av ett landsting eller en enskild klinik, men också receptfria eller receptbelagda läkemedel som distribueras kostnadsfritt i vården, till exempel D-vitamindroppar vissa preventivmedel och insulin.

Enligt tidigare föreslagna förtydliganden (se ändringsförslag 1 och 2) ska jämförelsealternativet vara det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen. I vissa situationer kan detta behandlingsalternativ vara ett läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna. Detta innebär att läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan

användas som jämförelsealternativ förutsatt att de är kliniskt relevanta och att det inte finns skäl att anta att de inte är kostnadseffektiva.

Enligt den nu gällande versionen av TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar bör kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet jämföras med ”de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls.” Det framgår inte från denna formulering om jämförelsealternativet måste ingå i läkemedelsförmånerna.

Begreppet ”annan behandling” definieras inte ytterligare i de allmänna råden eller i TLV:s handbok för företag vid ansökan om subvention och pris för läkemedel. I begreppets vidaste bemärkelse omfattas alla behandlingsformer som tillhandahålls av vårdgivare, till exempel beteendeterapi, kirurgi eller kostrådgivning. Dessa behandlingsformer finansieras vanligen av offentliga medel trots att en värdering av dess effekt och kostnadseffektivitet inte alltid är gjord, och att det saknas ett aktivt beslut om subvention.

Vidare framgår från de allmänna råden att den hälsoekonomiska analysen bör göras utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv: ”Detta innebär bland annat att alla relevanta kostnader och intäkter för behandling och sjuklighet oavsett vem de faller på (landsting, kommun, stat, patient, anhörig) bör beaktas.”

Som framgår nedan är det vanligt att TLV accepterar läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska utvärderingar av klinikläkemedel, men det är mindre vanligt vid ansökningsärenden om öppenvårdsläkemedel. Frågan har alltså ibland hanterats olika beroende på vilken typ av ärende det gäller. Till följd av administrativa gränser och skilda finansieringssystem uppstår ibland så kallade stuprörseffekter mellan öppenvård och klinik vilket kan skapa negativa incitament för att använda kostnadseffektiva metoder i sjukvården⁴⁵. För att stimulera en effektiv resursallokering mellan olika sektorer inom hälso- och sjukvården har det föreslagits att det måste skapas bryggor mellan sektorerna⁴⁶. Detta, i kombination med att gränsen mellan öppen- och slutenvårdsläkemedel ofta är otydlig, gör det rimligt att tillåta hälsoekonomiska jämförelser med läkemedel såväl inom som utanför läkemedelsförmånerna.

Vid utgången av ett patent kan företaget som marknadsför en originalprodukt välja att ta ut produkten ur läkemedelsförmånerna. Det har varit svårare för generiska läkemedel att komma in i läkemedelsförmånerna om det inte finns någon originalprodukt inom läkemedelsförmånerna att jämföra med. I fallet Cerazette (dnr 3936/2014) hade företaget begärt utträde ur läkemedelsförmånerna för sin produkt. När företaget sedan ansökte om återinträde i

⁴⁵ Ramsberg J och Ekelund M, Stupprörstänkande gör samhällets kostnader för ohälsa onödigt höga, Ekonomisk debatt 2011 39/5:41-53.

⁴⁶ Effektiv vård, Statens offentliga utredningar, SOU 2016:2.

läkemedelsförmånerna baserade TLV prövningen på tidigare inskickat underlag. Det innebär att företaget inte behövde inkomma med något nytt hälsoekonomiskt underlag eftersom det redan fanns ett värdebaserat beslut på produkten. Detta innebär att även generiska produkter kan komma in i läkemedelsförmånerna baserat på en tidigare häsekonomisk värdering även om originalprodukten inte längre finns inom läkemedelsförmånerna. Det nya förslaget är en utvidgning av detta förhållningssätt som underlättar för generikaföretag att ansöka om subvention när originalläkemedlet som de jämförs med aldrig har ingått i läkemedelsförmånerna, men där det finns skäl att anta att kostnaden för originalläkemedlet är rimligt i förhållande till den nytta som erhålls och därmed uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner.

Det framgår alltså inte i nu gällande version av de allmänna råden huruvida läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser eller inte. Ibland brukar läkemedel utanför läkemedelsförmånerna uteslutas som jämförelsealternativ vid subventionsansökningar av öppenvårdsläkemedel, även när sådana läkemedel utgör rutinsjukvård. Detta är inte konsekvent mot bakgrund av att TLV tillåter jämförelser med andra offentligt finansierade behandlingsformer än läkemedel, att hälsoekonomiska analyser ska göras utifrån ett samhällsperspektiv samt att jämförelser med läkemedel utanför läkemedelsförmånerna ofta accepteras vid hälsoekonomiska utvärderingar av klinikläkemedel.

Att inte använda ett läkemedel utanför läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ när det är det mest kostnadseffektiva av de kliniskt relevanta behandlingsalternativen kan också leda till att jämförelser i stället görs med mindre kostnadseffektiva behandlingsalternativ. Situationen leder till att nya läkemedel riskerar att beviljas subvention till priser där de inte är kostnadseffektiva i jämförelse med de behandlingsalternativ som faktiskt används i svensk klinisk praxis.

Ändringsförslaget innebär ett förtydligande av att TLV bör kunna använda läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ oavsett typ av ärende. Förutsättningar för detta är att läkemedlet som föreslås som jämförelsealternativ lever upp till andra föreslagna krav på ett jämförelsealternativ, alltså att det är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ (används i svensk klinisk praxis och i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet) samt att det kan antas vara kostnadseffektivt. Särskilt motiverat är det att använda läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ när de faktiskt bekostas av offentliga medel. Det bör emellertid göras en utredning i varje enskilt fall för att undersöka anledningen till att läkemedlet inte ingår i läkemedelsförmånerna. I fall där TLV har bedömt att ett läkemedel inte är kostnadseffektivt och därför avslagit ansökan eller fattat beslut om uteslutning ur läkemedelsförmånerna, kan det vara mindre lämpligt att använda läkemedlet som jämförelsealternativ. Ibland kan det vara lämpligt att utöver den jämförelse mot ett läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna också göra en jämförelse mot ytterligare behandlingsalternativ. Sådana alternativ kan vara andra läkemedel oavsett förmånsstatus, annan

behandling eller ingen behandling. Detta kan vara särskilt aktuellt om det råder osäkerhet om huruvida ett jämförelsealternativ som inte ingår i läkemedelsförmånerna är kostnadseffektivt. En bedömning bör göras från fall till fall.

Med ett förtydligande i de allmänna råden att även läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ avser TLV att öka transparensen och underlätta konsekvent bedömning i frågor om val av jämförelsealternativ. Dessutom avser förtydligandet att förhindra situationer där läkemedel beviljas subvention till ett pris till vilket produkten inte är kostnadseffektiv, samt att underlätta för exempelvis generiska produkter att subventioneras trots att originalprodukten av olika anledningar inte ingår i läkemedelsförmånerna. Detta leder till stärkta möjligheter för en mer kostnadseffektiv läkemedelsanvändning.

TLV:s rutin

Vid nyansökningar om öppenvårdsläkemedel är det relativt ovanligt att läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna används som jämförelsealternativ. I ärendet om EllaOne (dnr 430/2010), ett akutpreventivmedel, gjordes en jämförelse mot Norlevo och Postinor som inte ingår i läkemedelsförmånerna. I ärendet om Epiduo (dnr 2042/2015), ett kombinationspreparat innehållande adapalen och bensoylperoxid som används vid akne, var jämförelsealternativet den fria kombinationen av adapalen och bensoylperoxid. Inget preparat innehållande bensoylperoxid ingår dock i läkemedelsförmånerna. I ärendet om Prevenar (dnr 1022/2015), ett pneumokockvaccin, gjordes jämförelsen med ett annat vaccin, Pneumovax, som inte ingår i läkemedelsförmånerna.

Klinikläkemedel, som inte i första hand är avsedda för öppenvård och därför vanligen inte är aktuella för ansökan om att ingå i läkemedelsförmånerna, jämförs ofta med andra klinikläkemedel eller annan behandling inom slutenvård. Vid hälsoekonomiska utvärderingar av klinikläkemedel är det därför vanligt att de relevanta jämförelsealternativen inte heller ingår i läkemedelsförmånerna.

En del nya läkemedel som lämpar sig för förskrivning i öppenvård kan ersätta behandling som tidigare utförts inom slutenvården. Det nya läkemedlet kan exempelvis innebära praktiska fördelar för både patienter och vårdgivare, och dessutom leda till ekonomiska besparingar. Det är i dessa fall viktigt att kunna göra en hälsoekonomisk utvärdering i jämförelse med befintlig behandling oavsett om denna ingår i läkemedelsförmånerna eller inte.

Även receptfria läkemedel kan utgöra relevant jämförelsealternativ. Sådana läkemedel kan ingå i läkemedelsförmånerna, men kan även bekostas helt av patienten. Exempel på när ett receptfritt läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna har utgjort jämförelsealternativ nämns ovan (Epiduo, dnr 2042/2015). Givet att de hälsoekonomiska utvärderingarna bör göras ur ett

samhällsperspektiv, bör även receptfria läkemedel utanför läkemedelsförmånerna kunna utgöra jämförelsealternativ.

Andra länder

I de flesta europeiska länder anges att läkemedel i hälsoekonomiska analyser ska jämföras med ett kliniskt relevant behandlingsalternativ. Denna behandling kan vara den mest använda behandlingen för en indikation, den behandling som den bedöms ersätta, eller den som är mest kostnadseffektiv. Dessa alternativ inkluderar såväl läkemedelsbehandling som ”annan behandling” och ”ingen behandling”. TLV har inte identifierat någon riktlinje från något land där det anges att jämförelsealternativet måste vara ett subventionerat läkemedel. EUnetHTAs rådgivande dokument om val av jämförelsealternativ⁴⁷ anger följande:

”If required by national procedural rules, if there are several alternatives, the more economic therapy should be selected as comparator, preferably one for which there is a reference price within the health care system.”

I EUnetHTAs genomgång av riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar⁴⁸ nämns inte frågan om huruvida läkemedel som utgör jämförelsealternativ bör ingå i respektive lands system för läkemedelssubvention.

Alternativa förslag

TLV har identifierat följande alternativ till att förtydliga att läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ:

- Att ange i de allmänna råden att jämförelser med läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna *inte* kan accepteras
- Att låta de nuvarande allmänna råden kvarstå utan ändring

Att avstå från ett förtydligande rörande jämförelser med läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna är enligt TLV:s bedömning inte önskvärt, eftersom ottydigheter bidrar till bristande transparens. TLV bedömer också att ett avståndstagande från jämförelser med läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna riskerar att leda till en ofördelaktig hälsoekonomisk utveckling på längre sikt, eftersom nya läkemedel riskerar att beviljas priser till vilka de inte är kostnadseffektiva jämfört med de behandlingsalternativ som faktiskt används. Det kan också innebära begränsade möjligheter för generiska produkter att komma in i läkemedelsförmånerna när originalprodukten inte längre finns inom läkemedelsförmånerna. Att inte tillåta jämförelser med läkemedel utanför förmånssystemet kan också leda till att

⁴⁷ EUnetHTA, Comparators & comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, Final version, February 2013.

⁴⁸ EUnetHTA, Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe, Final version, May 2015.

upprätthålla kontraproduktiva stuprörseffekter mellan öppenvård och kliniker. Så länge möjligheter kvarstår att använda andra behandlingsformer än läkemedel som jämförelsealternativ, och att TLV ska fortsätta tillämpa ett samhällsperspektiv, kan man också ifrågasätta logiken i ett avståndstagande från att tillåta jämförelser med kostnadseffektiva läkemedel utanför förmånen .

Risicanalys

TLV har identifierat huvudsakligen tre risker med att acceptera läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser:

- i. Jämförelser riskerar att göras med behandlingsalternativ som inte är kostnadseffektiva
- ii. Osäkerheter om jämförelsealternativets pris kan försvåra analysen
- iii. Patienter riskerar att bli hänvisade till läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna.

i. Riskerar jämförelser att göras med behandlingsalternativ som inte är kostnadseffektiva?

Om ett nytt läkemedel jämförs med ett läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna finns en risk för att jämförelsealternativet inte är kostnadseffektivt. Skulle så vara fallet kommer beslutet om subvention att fattas på felaktiga grunder. En konsekvens av detta är att vissa läkemedel riskerar att beviljas höga priser till vilka de inte skulle bedömts som kostnadseffektiva jämfört med andra behandlingsalternativ, till exempel ”ingen behandling”. Ett okritiskt användande av läkemedel utanför läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ riskerar därför att på sikt leda till en mindre kostnadseffektiv användning av läkemedel.

Det kan finnas många anledningar till att ett läkemedel inte ingår i läkemedelsförmånerna. I vissa fall handlar det om att företaget som marknadsför läkemedlet inte har ansökt om subvention. Detta gäller till exempel vissa läkemedel som uteslutande används på kliniker och en del receptfria läkemedel. I andra fall är anledningen att TLV har prövat läkemedlets kostnadseffektivitet och konstaterat att produkten inte är kostnadseffektiv och därför inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. I sällsynta fall har TLV bedömt att det tillstånd som läkemedlet används för är bagatellartat, och att inga läkemedel för det tillståndet ska subventioneras. Ytterligare en tänkbar situation är att företaget har valt att utträda ur läkemedelsförmånerna, till exempel för att kunna höja priset utan medgivande från TLV.

Att använda läkemedel utanför läkemedelsförmånerna som jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser kan vara olämpligt till exempel om skälet till att det inte ingår i läkemedelsförmånerna är att det har bedömts av TLV som ej kostnadseffektivt, eller att TLV har bedömt att tillståndet är bagatellartat. När det råder oklarhet om huruvida ett jämförelsealternativ som inte ingår i läkemedelsförmånerna är kostnadseffektivt kan det vara lämpligt att komplettera analysen med ytterligare jämförelsealternativ, till exempel ”ingen

behandling”. I de relativt ovanliga situationer där läkemedel utanför läkemedelsförmånerna kan bli aktuella som jämförelsealternativ är det därför viktigt att noggrant utreda huruvida det är rimligt att anta att jämförelsealternativet är kostnadseffektivt, och att det inte föreligger andra hinder för att det ska kunna bedömas vara kliniskt relevant.

ii. Kan osäkerheter om jämförelsealternativets pris försvåra analysen?

För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna finns det alltid ett fastslaget pris och i de flesta fall en bedömning att detta pris är rimligt givet dess effekt. Det senare gäller dock inte alltid, exempelvis för läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna genom övergångsbestämmelserna⁴⁹ eller om det har tillkommit ytterligare läkemedel med samma indikation och som har bedömts vara mer kostnadseffektiva. För läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna kan det finnas svårigheter att fastställa vilket pris som gäller. Dels kan priserna variera mellan landsting till följd av upphandlingar och sekretessbelagda avtal. Dels kan priser variera mellan olika apotek eftersom prissättningen är fri för läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna. Genomsnittliga kostnader kan dock i många fall beräknas utifrån totalt försäljningspris och antal sålda förpackningar i försäljningsdatabaser, men känslighetsanalyser kan behöva utföras om det finns skäl att anta att till exempel sekretessbelagda återbetalningsavtal mellan företag och landsting förekommer.

För läkemedel som tidigare har funnits i läkemedelsförmånerna men där företaget har begärt utträde kan det finnas en hälsoekonomisk utvärdering vid en nyansökan eller en omprövning. En sådan utvärdering kan ligga till grund för att bevilja inträde i läkemedelsförmånerna för ett generikum, eller för en produkt med en klinisk effekt som är jämförbar med det tidigare utvärderade läkemedlet.

iii. Riskerar patienter att hänvisas till läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna?

Att göra jämförelser med läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna i en ansökan om subvention kan i teorin medföra högre kostnader för patienterna. Vid beslut om avslag eller andrahandsbegränsning hänvisar TLV indirekt förskrivare och patienter till jämförelsealternativet. Om jämförelsealternativet då är ett läkemedel som inte ingår i förmånerna och inte heller subventioneras av landstingen faller hela denna kostnad på patienterna själva. Eftersom alternativet till att göra en jämförelse med ett läkemedel utanför förmånerna oftast är att göra jämförelsen med ”ingen behandling”, måste denna risk vägas mot risken att TLV beviljar subvention för ett icke-kostnadseffektivt läkemedel. Detta är i normalfallet följderna av att göra

⁴⁹ Övergångsbestämmelserna i förmånslagen som trädde i kraft den 1 oktober 2002 då lagen (1996:1150) om högkostnadsskydd vid köp av läkemedel m.m. upphörde att gälla, innebär att receptbelagda läkemedel där Riksförsäkringsverket, RFV, fastställt försäljningspris ska ingå i högkostnadsskyddet om inte annat angivits.

jämförelser med ”ingen behandling” trots att det finns aktiva behandlingsalternativ, eftersom marginalnyttan i sådana situationer vanligen blir större än vid jämförelser med aktiv behandling.

Detta bör inte vara något problem för läkemedel som används uteslutande på sjukhus, eftersom de finansieras av landstinget och inte belastar patienten, oavsett om de ingår i förmånerna eller inte. För receptbelagda öppenvårdsläkemedel finns det oftast en anledning till att de inte ingår i läkemedelsförmånerna. Skälen kan vara att TLV har avslagit subventionsansökan för att den inte bedömts som kostnadseffektiv eller att produkten av samma skäl har uteslutits ur förmånssystemet i en omprövning. I båda fallen är läkemedlet uteslutet som jämförelsealternativ eftersom ett av de grundläggande kraven är att det kan antas vara kostnadseffektivt. Ett annat skäl kan vara att läkemedlet används för ett tillstånd som TLV har bedömt som bagatellartat. För dessa situationer kan därför inte heller detta problem uppstå. Andra anledningar till att vissa receptbelagda öppenvårdsläkemedel inte ingår i förmånerna kan vara att företaget inte har ansökt om subvention, att företaget har återkallat ansökan eller att företaget har valt att begära utträde från förmånssystemet.

Risk för högre kostnader för patienter kan framför allt vara förekomma när jämförelsealternativet förutom att det inte ingår i läkemedelsförmånerna är ett receptfritt läkemedel med högt pris som används för ej bagatellartade tillstånd, och särskilt om behandlingen är långvarig. Eftersom patienter med svårare tillstånd ofta har hög läkemedelskonsumtion generellt är det dessa som drabbas hårdast av att behöva betala läkemedel själva. För denna ovanliga situation bedömer dock TLV att behovs- och solidaritetsprincipen kan vara vägledande (se s. 6 f. under avsnittet ”TLV:s beslut sker med utgångspunkt i hälso- och sjukvårdens etiska plattform”), och att det ibland kan finnas skäl till att subventionera läkemedlet trots att det inte är kostnadseffektivt jämfört med det receptfria läkemedlet utan subvention.

5. Fler än ett behandlingsalternativ kan utgöra jämförelsealternativ

Föreslagen ändring

Den föreslagna ändringen är ett förtydligande av att mer än ett behandlingsalternativ kan utgöra jämförelsealternativ. Förslaget innebär ett tillägg av följande mening:

”Mer än ett behandlingsalternativ kan ibland utgöra jämförelsealternativ”.

Vad innebär ändringen i praktiken?

I praktiken innebär förslaget att det ibland kan vara lämpligt att komplettera analysen med mer än ett jämförelsealternativ.

Varför TLV gör denna ändring

Ändringen innebär ett förtydligande om att fler än ett jämförelsealternativ kan användas i en hälsoekonomisk analys, vilket stämmer överens med TLV:s arbetssätt. Syftet med att förtydliga detta i de allmänna råden är att medvetandegöra företag om TLV:s rutiner, och att därmed minska risken för misstolkningar och reducera behovet av kompletteringar.

TLV:s rutin

Normalt föredrar TLV ett jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser, men det finns flera exempel på när mer än ett jämförelsealternativ har accepterats. Exempel på situationer där detta kan vara motiverat är när det finns flera behandlingsalternativ som förefaller ha jämförbar klinisk effekt till samma pris, när det är lämpligt att använda olika jämförelsealternativ för olika indikationer eller patientpopulationer eller när det råder oklarhet om vilket av de tillgängliga behandlingsalternativen som är mest kostnadseffektivt. I det senare exemplet kan det vara motiverat att komplettera analysen med en jämförelse med ”ingen behandling”.

Andra länder

Enligt det rådgivande EUnetHTA-dokumentet om jämförelsealternativ accepterar flera länder jämförelser med mer än ett jämförelsealternativ, och att det kan finnas flera situationer där detta kan göras. En av rekommendationerna i dokumentet (rekommendation 6) lyder:

”Where patient subpopulations are considered, for example according to disease severity, lines of treatment, stages of disease or genetic characteristics, additional comparators may need to be included and should be clearly identified.”

Alternativa förslag

Att inte tillåta jämförelser med mer än ett jämförelsealternativ är i många fall ologiskt, till exempel för vissa nya läkemedel med flera indikationer. TLV har inte identifierat något alternativ till att även fortsättningsvis i vissa situationer tillåta jämförelser med mer än ett behandlingsalternativ, och ser inget värde i att inte låta detta framgå i de allmänna råden.

Riskanalys

TLV har inte identifierat några tydliga risker med att när det är motiverat tillåta jämförelser med mer än ett behandlingsalternativ (där ett alternativ kan vara "ingen behandling") i hälsoekonomiska utvärderingar. TLV har inte heller identifierat några risker med att låta detta framgå i de allmänna råden.

6. Förtydligande om indirekta jämförelser

Bakgrund

Med indirekta jämförelser avses jämförelser mellan interventioner baserat på data från randomiserade studier med andra jämförelser (till exempel placebo, eller andra aktiva behandlingar). Det finns olika typer av indirekta jämförelser med varierande grad av komplexitet och vetenskaplig validitet (se Box 6). Indirekta jämförelser används vanligen när det saknas direkt jämförande studier mellan det nya läkemedlet och jämförelsealternativet, eller när befintliga direkt jämförande studier har brister. Dessa situationer är mycket vanliga i ansökningsärenden om subvention.

Ojusterade indirekta jämförelser: jämförelser som görs mellan behandlingsarmar från två eller flera studier där effekten inte är justerad för en kontrollgrupp. Denna metod har lågt bevisvärde eftersom fördelarna med randomisering går förlorad.

Naiva indirekta jämförelser: jämförelser mellan behandlingar där skillnader mellan de ingående studierna i bland annat studiedesign medför att de inte kan användas för mer robusta typer av indirekta jämförelser. Metoden har till följd av skillnaderna mellan studierna ett lågt bevisvärde.

Justerade indirekta jämförelser (AIC): jämförelser mellan två behandlingar som baseras på justerade data från studier med en gemensam kontrollgrupp, ofta placebo. Metoden bevarar fördelarna med randomisering, men förutsätter stora likheter i bland annat studiedesign mellan de i jämförelsen ingående studierna.

Mixed treatment comparisons (MTC): jämförelser mellan behandlingar som kombinerar data från indirekta jämförelser med direkt jämförande studier. Metoden har hög vetenskaplig validitet och används ofta när den direkt jämförande studien har låg statistisk styrka.

Nätverksmetaanalyser (NMA): komplexa indirekta jämförelser som kombinerar data för fler än två behandlingar och ofta från ett stort antal studier. I likhet med MTC kan de kombinera indirekt med direkt evidens. NMA är den enda metoden som möjliggör jämförelser mellan behandlingar för vilka det saknas studier med en gemensam kontrollgrupp.

Box 6. Olika typer av indirekta jämförelser.

De mer komplexa typerna av indirekta jämförelser – främst nätverksmetaanalyser – är mindre transparenta än enklare typer, och baseras på mer komplex statistik och ofta ett mycket omfattande underlag. Av denna anledning är utredningen av dessa indirekta jämförelser mycket resurskrävande. Inte sällan bifogar företag en nätverksmetaanalys i situationer där det enligt TLV:s bedömning är tekniskt möjligt och lämpligt att använda en mindre avancerad men ändå vetenskapligt valid justerad indirekt jämförelse. Ofta är de indirekta jämförelser som

tillhandahålls av företagen ofullständigt rapporterade, vilket leder till behov av kompletteringar med lång handläggningstid som följd.

Föreslagen ändring

Den nuvarande formuleringen i de allmänna råden om indirekta jämförelser lyder:

”I de fall existerande randomiserade kliniska prövningar inte erbjuder relevanta behandlingsalternativ för svenska förhållanden bör analysen kompletteras med en modellberäkning. Utförda beräkningar bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår tydligt”.

Enligt förslaget ska formuleringen ändras till följande:

”Direkt jämförande studier mellan det aktuella läkemedlet och det relevanta jämförelsealternativet bör i första hand användas. När direkt jämförande studier har brister eller saknas kan indirekta jämförelser accepteras. Om det är möjligt bör justerade indirekta jämförelser användas. Indirekta jämförelser bör vara baserade på systematiska litteraturgenomgångar och bör redovisas så att antaganden och tillvägagångssätt framgår.

Den föreslagna ändringen innebär en modernisering av formuleringen om indirekta jämförelser som syftar till att undvika misstolkningar. Dessutom innebär ändringen ett förtydligande om att justerade indirekta jämförelser föredras framför andra metoder samt att indirekta jämförelser bör baseras på en systematisk genomgång av litteraturen.

Vad innebär ändringen i praktiken?

Förslaget innebär i praktiken en kodifiering av TLV:s arbetssätt och syftar till att förtydliga att TLV vid avsaknad av direkt jämförande studier mellan ett nytt läkemedel och det relevanta jämförelsealternativet kan acceptera indirekta jämförelser. Dessutom innebär förslaget ett förtydligande om att justerade indirekta jämförelser i de fall sådana är möjliga att göra föredras framför mer avancerade typer av indirekta jämförelser (nätverksmetaanalyser, eller mixed treatment comparisons). Enklare former av indirekta jämförelser, ojusterade och naiva indirekta jämförelser, kan användas i undantagsfall och främst till stöd för påståenden om jämförbarhet, men dessa har ett lägre bevisvärde än mer avancerade former av indirekta jämförelser.

Indirekta jämförelser bygger på data från enskilda studier. Urvalet av dessa studier och respektive studies validitet är direkt avgörande för utfallet av jämförelsen. Det finns flera typer av indirekta jämförelser, med varierande grad av vetenskaplig validitet (se Box 6). Oavsett typ av indirekt jämförelse bör analysen vara baserad på en systematisk litteraturgenomgång, och vara

rapporterad på ett sätt som gör det möjligt att reproducera analysen, att bedöma om de underliggande antagandena är rimliga samt att utifrån de i jämförelsen ingående studiernas validitet bedöma evidensstyrkan för den aktuella jämförelsen. Dessutom bör analysen vara rapporterad på ett sätt som gör det möjligt att utföra känslighetsanalyser.

I de fall det inte är möjligt att utföra en justerad indirekt jämförelse, eller när en justerad indirekt jämförelse saknar tillräcklig statistisk styrka för att några slutsatser ska kunna dras, kan en nätverksmetaanalys eller mixed treatment comparison accepteras.

När olikheterna mellan de identifierade studierna är så påtagliga att en justerad indirekt jämförelse eller nätverksmetaanalys inte är genomförbar, kan TLV acceptera åtgärder för att hantera detta problem. I första hand bör problemet lösas med subgruppsanalyser (till exempel så kallade *matching-adjusted indirect comparisons*), eftersom dessa åtgärder är transparenta och enklare att hantera och granska, men även andra metoder kan i undantagsfall användas. Sådana metoder riskerar dock att häva fördelarna med randomiseringen, vilket kan leda till att bevisvärdet för den indirekta jämförelsen minskar.

Varför TLV gör denna ändring

Den relativa kliniska nyttan av ett nytt läkemedel ska värderas i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet. Direkt jämförande randomiserade kliniska studier (RCT) är de studier som har högst intern validitet för skattning av en behandlingseffekt relativt ett jämförelsealternativ. När ett läkemedel inte har jämförts med det i Sverige mest relevanta jämförelsealternativet inom ramen för en RCT kan indirekta jämförelser användas för att skatta den relativa behandlingseffekten. Indirekta jämförelser kan dock vara förenade med en högre grad av osäkerhet, och graden av osäkerhet kan variera mycket beroende på typ av indirekt jämförelse, storlek och kvalitet på de ingående studierna samt huruvida underliggande antaganden är uppfyllda. Dessutom är indirekta jämförelser ofta resurskrävande att utvärdera, beroende dels på materialets omfattning, dels på att de är statistiskt komplicerade.

I den nuvarande versionen av TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) är formuleringen om indirekta jämförelser inte förenlig med den terminologi som har utvecklats efter det att råden skrevs. Där hänvisas till en ”modellberäkning”, och det finns skäl att förtydliga att det är en indirekt jämförelse som avses. Här ser TLV ett behov av att modernisera texten för att undvika missstolkningar. TLV ser också ett behov av att förtydliga vilken typ av indirekt jämförelse som föredras framför andra, och att understryka vikten av att indirekta jämförelser baseras på systematiska litteraturgenomgångar.

Ärenden som inkluderar indirekta jämförelser kan generellt sägas vara mer svårutredda och resurskrävande än de som enbart inkluderar direkta jämförelser. En genomgång har gjorts av de nyansökningsärenden där beslut fattades under åren 2010 och 2014, där det relevanta jämförelsealternativet var ett annat läkemedel och där ansökan baserades på kliniska data från

kontrollerade studier⁵⁰. År 2010 var det 31 ärenden som uppfyllde dessa kriterier, och år 2014 var siffran 25. Andelen av de inkluderade ärendena som baseras på indirekta jämförelser var 48 procent år 2010, och 61 procent år 2014. För båda åren var antalet handläggningsdagar något fler för ärenden som baseras på indirekta än de som baserades på direkta jämförelser, och skillnaderna var större när den så kallade klockstopptiden räknades in. Det var vanligare med klockstopp i ärenden som baserades på indirekta jämförelser.

Att ansökningar som innehåller indirekta jämförelser är resurskrävande att utreda beror delvis på att företagen tenderar att använda mer avancerade metoder för indirekta jämförelser än vad som TLV bedömer vara motiverat. Mindre avancerade men ändå vetenskapligt valida metoder för indirekta jämförelser, det vill säga justerade indirekta jämförelser, ger ofta samma resultat som de mer avancerade nätverksmetaanalyserna, men är mindre resurskrävande att både ta fram och utreda. Inte sällan är dessutom rapporteringen av indirekta jämförelser otillräcklig, vilket försvårar eller omöjliggör en granskning. Sammantaget leder detta till långa handläggningstider, behov av kompletteringar samt risk för klockstopp. TLV bedömer att det föreslagna förtydligandet medför en större sannolikhet att rätt underlag kommer TLV tillhanda tidigare i utredningen, vilket kan leda till mindre resursåtgång både för företagen och för TLV.

TLV:s rutin

Den föreslagna förändringen är i överensstämmelse med TLV:s arbetssätt. TLV har alltid accepterat indirekta jämförelser när direkt jämförande studier har saknats, men eftersom det har saknats tydliga riktlinjer för ansökande företag har TLV ofta emottagit mer komplexa typer av indirekta jämförelser än vad som TLV bedömer är motiverat. Vid ett flertal tillfällen har TLV begärt in justerade indirekta jämförelser när företaget först har bifogat nätverksmetaanalyser. Vid några tillfällen har TLV baserat på data från av företaget bifogade nätverksmetaanalyser själva utfört justerade indirekta jämförelser. Exempel på det sistnämnda är ärendet om diabetesläkemedlet Invokana (dnr 4655/2013). Ibland är det motiverat att använda mer avancerade metoder för indirekta jämförelser för att utreda ett läkemedels relativa effekt och säkerhet. I sådana fall har nätverksmetaanalyser accepterats. Exempel på sådana situationer är när det saknas studier för de jämförda läkemedlen med en gemensam kontrollgrupp.

Andra länder

Den föreslagna ändringen är i överensstämmelse med EUnetHTAs rådgivande dokument om direkta och indirekta jämförelser⁵¹, enligt vilka "Preference should be given to the most transparent method available (i.e. one should favour Bucher's method of adjusted indirect

⁵⁰ Följande typer av ärenden ingick inte i genomgången: läkemedel där jämförelsealternativet är ingen behandling eller bästa tillgängliga vård, kombinationspreparat som jämförts med respektive ingående komponent, generika för ej utbytbara läkemedel, bibliografiska ansökningar, ärenden som ej resulterar i beslut.

⁵¹ EUnetHTA, Comparators and comparisons, Direct and indirect comparisons, Final version, February 2013.

comparison over MTC if the data permit its usage and the appropriate assumptions are satisfied”.

Alternativa förslag

TLV ser inget värde i att avstå från ett förtydligande i de allmänna råden avseende indirekta jämförelser. TLV ser inte heller några tydliga alternativ till den föreslagna ändringen. Att inte acceptera indirekta jämförelser i hälsoekonomiska utvärderingar är inte ett realistiskt alternativ.

Risikanalys

TLV ser inga tydliga risker med den föreslagna ändringen. Förslaget överensstämmer med TLV:s praxis och med EUnetHTA:s riktlinjer, och TLV ser inte att en begäran om enklare typer av indirekta jämförelser skulle leda till större resursåtgång för de ansökande företag som annars kan tänkas tillhandahålla mer avancerade typer av indirekta jämförelser, till exempel nätverksmetaanalyser.

7. Förtydligande om betalningsviljestudier

Föreslagen ändring

Nu gällande version av TLVAR 2003:2, punkt 5, lyder som följer:

”Kostnads-effektanalys är rekommenderat, med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått. Vid behandlingar som påverkar överlevnaden bör både vunna QALYs och vunna levnadsår redovisas. Om s.k. surrogatmått (~~surrogate end-points~~) används så bör redovisningen också inkludera en modellering från dessa ~~end-points~~ till effektmått som belyser effekter på mortalitet och morbiditet, dvs. vunna QALYs. Det samma gäller vid andra typer av studerade händelser (~~events~~) som är vanliga vid kliniska studier (t.ex. förväntat antal hjärtinfarkter eller migränanfall). I de fall det är svårt att använda QALYs (t.ex. vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling) kan också en cost-benefit analys med betalningsvilja som effektmått användas. Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräckligt.”

För att förtydliga att betalningsviljestudier endast i undantagsfall är att betrakta som ett relevant effektmått föreslås att den näst sista (understrukna) meningen i ovanstående stycke ersätts med följande text:

”I undantagsfall, när det är svårt att använda QALYs (till exempel vid svår smärta under en kort tid i samband med behandling), kan exempelvis en så kallad

betalningsviljestudie vara ett alternativ till att mäta en hälsorelaterad nytta med QALYs. Studier som mäter betalningsvilja bedöms dock ha lägre bevisvärde än studier som mäter en direkt hälsoeffekt, men kan under särskilda omständigheter vara relevanta.”

I ändringsförslaget för punkt 5 ingår också följande ändringar av redaktionell natur:

Den första meningen i stycket (understruken) föreslås ändras till: ”Kostnadseffektanalys är rekommenderat, främst kostnadsnyttoanalyser med kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) som effektmått.” Kostnadsnyttoanalyser är den benämning som används för de kostnadseffektanalyser som baseras på QALYs. Ordet finns i såväl SBU:s ordlista⁵² och i Rikstermbanken⁵³.

De engelskspråkiga termerna *surrogate end-points*, *end-points* och *events* (överstrukna i stycket ovan) avlägsnas från texten. Skälet är att de svenskspråkiga termerna surrogatmått och händelser numera är etablerade begrepp som ingår i SBU:s ordlista och i Rikstermbanken, och att de engelskspråkiga orden därmed är överflödiga. Enligt SBU:s ordlista ska därutöver ordet endpoint undvikas, eftersom termen ofta används oprecist.

Vad innebär ändringen i praktiken?

Betalningsviljestudier används ofta som ett primärt effektmått i kostnadsintäktsanalyser (cost-benefit-analyser). Den föreslagna ändringen innebär att det blir tydligare att TLV rekommenderar en kostnadsnyttoanalys som analytisk metod och att kostnadsintäktsanalyser endast i undantagsfall kan vara relevanta. Ändringen tydliggör också att betalningsviljestudier som grund för effektjämförelser anses ha ett lägre bevisvärde än studier som mäter direkta effekter på hälsa och/eller livskvalitet.

Ändringsförslaget påverkar inte hänvisningen i gällande version av de allmänna råden till att QALYs är det föredragna effektmåttet. När QALYs inte är praktiskt eller etiskt möjligt att använda som utfallsmått finns alltså fortfarande möjligheten att tillämpa alternativa metoder. Den föreslagna ändringen innebär därför inte någon förändring i hur TLV värderar medicinsk eller icke-medicinsk nytta hos ett läkemedel jämfört med tidigare, utan endast ett förtydligande som bättre överensstämmer med TLV:s arbetssätt.

Varför TLV gör denna ändring

Formuleringen om betalningsviljestudier i gällande version av de allmänna råden har medfört att flera företag har tolkat det som att betalningsviljestudier väger lika tungt som en hälsorelaterad nytta som uppmätts med QALYs. TLV vill med ändringen förtydliga att en kostnadseffektanalys

⁵² SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) ordlista.

⁵³ Rikstermbanken.

med QALYs som effektmått är det som i normalfallet ska betraktas som den rekommenderade metoden, och att betalningsviljestudier endast kan vara relevanta om det av praktiska, etiska eller andra skäl inte kan anses vara möjligt att beräkna en QALY. Typexemplet på en situation där det kan vara motiverat att använda betalningsviljestudier är för läkemedel som används vid tillstånd av akut och övergående natur, till exempel akut smärta. I sådana situationer är effekten till följd av tillståndets övergående natur svår eller omöjlig att mäta i form av QALYs.

Ett av TLV:s centrala uppdrag består i att medverka till en ändamålsenlig och kostnadseffektiv läkemedelsanvändning⁵⁴. Vid en värdering av ett läkemedels kostnadseffektivitet bör kostnader i första hand vägas mot en hälsorelaterad nytta. QALYs är det mest etablerade och använda måttet på hälsorelaterad nytta. I en betalningsviljestudie ombeds individer uppskatta ett värde på en egenskap hos en produkt. Denna egenskap kan vara hälsorelaterad, men är det nödvändigtvis inte. Ofta är det svårt att avgöra huruvida specifika egenskaper kan sägas avspegla en hälsorelaterad nytta. Detta leder till en osäkerhet om det är en hälsovinst eller om det är andra fördelar som individen värderar, till exempel egenskaper som handlar om ren bekvämlighet. För att få ut mesta möjliga hälsa för pengarna bör egenskaper eller fördelar som ska subventioneras inom läkemedelsförmånerna avspegla en direkt eller indirekt ökad hälsorelaterad nytta. Det är därför inte självklart att en individs värdering av icke-medicinska egenskaper hos ett läkemedel eller dess administreringsform är densamma som samhällets, eller att den ska subventioneras genom gemensamma hälso- och sjukvårdsresurser.

Genom den föreslagna ändringen bedömer TLV att det blir tydligare vilken analytisk metod som bör användas vid en hälsoekonomisk analys.

TLV:s rutin

Vid ansökningsärenden för läkemedel har TLV ett restriktivt förhållningssätt till hälsoekonomiska analyser där betalningsviljestudier utgör det enda underlaget för att påvisa en nytta som skulle motivera ett högre pris än ett jämförelsealternativ. I ärendet Relvar Ellipta (dnr 4593/2013) framhöll företaget en fördel med att administrera läkemedlet en gång per dag istället för två gånger baserat på en betalningsviljestudie. TLV bedömde då att det dels fanns osäkerheter i själva betalningsviljestudien, men konstaterade också att individers betalningsvilja inte självklart motsvarar samhällets. I omprövningen av lokala östrogener (dnr 941/2012) bedömdes de olika behandlingsalternativen som kliniskt likvärdiga. För att motivera ett pris som låg över den pristolerans som definierades i omprövningen hänvisade företaget som marknadsför Vagifem till en betalningsviljestudie som stöd för att individer som får aktuell behandling värderar de icke-medicinska egenskaperna hos produkten högre än den prisskillnad som rådde. TLV avvisade denna motivering, med hänvisning till att någon medicinsk nytta inte visats och att en

⁵⁴ Förordning (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

betalningsviljestudie inte ensamt kunde motivera det högre priset på Vagifem jämfört med jämförelsealternativen. TLV beslöt därför att utesluta Vagifem ur läkemedelsförmånerna. Företaget överklagade beslutet till förvaltningsrätten som avslag överklagandet genom dom den 10 september 2014 (mål nr 16748-13). Företaget överklagade förvaltningsrättens dom till kammarrätten som avslag överklagandet genom dom den 10 februari 2016 (mål nr 6910-14). Kammarrätten fann att läkemedlet har vissa fördelar i förhållande till Ovesterin vaginalkräm och Ovesterin vagitorium när det gäller användarvänlighet, bekvämlighet och hygien, något som också TLV beaktade i utredningen. Men eftersom det inte framkommit att läkemedlet även har medicinska fördelar i förhållande till andra behandlingsalternativ fann kammarrätten dock att kostnaderna för att subventionera läkemedlet, som är ungefär tre gånger så dyrt som alternativen, inte framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Företaget har överklagat kammarrättens dom till Högsta förvaltningsdomstolen..

Andra länder

I flera andra europeiska länder där man tillämpar hälsoekonomiska utvärderingar för att avgöra om läkemedel ska subventioneras eller användas inom sjukvården anges i offentliga riktlinjer vilka analytiska metoder som bör tillämpas.

I de allra flesta fall är det kostnadsnyttoanalyser där QALYs används som effektmått som i första hand rekommenderas och accepteras. Kostnadsnyttoanalyser anses vara den mest använda och publicerade metoden. QALYs anges av NICE också vara det bästa generiska hälsomåttet eftersom det innefattar både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. Kostnadsintäktsanalyser där effekter mäts i monetära värden, till exempel med stöd från en betalningsviljestudie, accepteras i normalfallet inte men godtas möjligen som känslighetsanalyser eller alternativa analyser. Argument som anges för detta är att fokus ska ligga på att maximera hälsoutkomst ur en begränsad hälso- och sjukvårdsbudget⁵⁵.

I Belgien accepteras kostnadseffektanalyser, framför allt i form av kostnadsnyttoanalyser. Kostnadsintäktsanalyser accepteras inte som enda metod, men kan användas i känslighetsanalyser⁵⁶. I England ska en kostnadsnyttoanalys utgöra grundanalysen, och nyttan ska då uttryckas i QALYs. Kostnadsintäktsanalyser kan dock användas som alternativa analyser⁵⁷. Inte heller i Norge accepteras kostnadsintäktsanalyser som enda analysmetod. Metoden rekommenderas generellt inte på grund av tekniska och etiska osäkerheter i att sätta ett monetärt

⁵⁵ NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Guide to the methods of technology appraisal 2013.

⁵⁶ Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses, KCE report 183, s 20.

⁵⁷ NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Guide to the methods of technology appraisal 2013.

värde på hälsoförbättringar⁵⁸. I Danmark, anger Sundhedsstyrelsen att individers betalningsvilja inte ensamt bör användas som effektmått, men att det kan användas i kompletterande analyser⁵⁹.

Även i EUNetHTAs riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar avråds från betalningsviljestudier som primära utfallsmått i hälsoekonomiska utvärderingar⁶⁰.

Alternativa förslag

Det huvudsakliga alternativet till den föreslagna ändringen är att avstå från att ändra. De analysmetoder som används vid ansökningar för läkemedel utvärderas i varje enskilt fall. Det är därför möjligt att som tidigare, när betalningsviljestudier används som underlag hänvisa till praxis och att kostnadseffektanalyser ska användas då det är möjligt. TLV ser dock inga fördelar med att avstå från en tydlighet om hur TLV ser på de olika analytiska metoder som används vid hälsoekonomiska utvärderingar.

Risikanalys

Den föreslagna ändringen överensstämmer med TLV:s arbetssätt och kommer därför inte att påverka utfallet av framtida subventionsansökningar. Riskanalysen har i stället fokuserat på tänkbara negativa konsekvenser av praxis. TLV har identifierat en huvudsaklig risk med att ha ett restriktivt förhållningssätt till betalningsviljestudier:

- Ett restriktivt förhållningssätt till betalningsviljestudier kan minska incitamenten för att utveckla behandlings- och användarrelaterade egenskaper för produkter.

i. Kan ett restriktivt förhållningssätt till betalningsviljestudier påverka incitamenten för företag att utveckla behandlings- och användarrelaterade egenskaper för sina produkter?

Genom att tydligare förorda en kostnadsnyttoanalys kan det uppfattas att det blir svårare för företag att begära ett högre pris för produkter med tydliga, men inte enkelt mätbara icke-medicinska fördelar. Detta skulle innebära att incitamenten minskar för att utveckla befintliga och nya produkter med egenskaper som patienter värdesätter, eller som kan ha indirekta medicinska fördelar. Att utveckla produkter är viktigt för att patienter ska få tillgång till en behandling som är lättare eller bekvämare att administrera. Sådana fördelar kan ge en bättre följsamhet till behandling och därmed indirekt bidra till en större medicinsk nytta. Värdet av sådana egenskaper måste dock vägas mot andra behov inom vården som riskerar att trängas undan.

⁵⁸ Statens Legemiddelverk, Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser, 2012.

⁵⁹ Alban A, Keiding H, Sögaard J, Rapport om Retningslinier for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler, Sundhedsministeriet 1998.

⁶⁰ EUnetHTA (2015), Methods for Health Economic Evaluations – A guideline based on current practices in Europe, Final version, May 2015..

Även om de stora kostnaderna för läkemedelsutveckling hänger samman med preklinisk forskning och kliniska studier, så innebär en utveckling av administreringsformer eller andra icke-medicinska fördelar också kostnader för företagen. Ett argument som framförs är att för att företagen ska stimuleras att utveckla produkter vars icke-medicinska egenskaper leder till en ökad medicinsk nytta kan det vara rimligt att sådana produkter beviljas ett pris som är högre än jämförbara produkter som saknar dessa fördelar.

Mer patientvänliga egenskaper hos en produkt kan också premieras genom att läkare hellre förskriver produkter med egenskaper som patienter efterfrågar. Är kostnaden för två produkter lika, så kommer den produkt som har egenskaper som värderas högre av förskrivare och patienter att få en större marknadsandel. TLV bedömer därför att det torde finnas incitament för företag att utveckla icke-medicinska produktens egenskaper, även när de inte tillåts ha ett högre pris.

Det är fortfarande viktigt att företag, för att hävda ett högre pris än till synes medicinskt likvärdiga alternativa produkter, kan påvisa en fördel som medför en direkt eller indirekt klinisk marginalnytta. Detta går ofta att visa på andra sätt än genom betalningsviljestudier, exempelvis genom att mäta egenskapernas påverkan på följsamhet till behandling och deras indirekta värde för den kliniska effekten.

Referenser

Alban A, Keiding H, Sögaard J, Rapport om Retningslinier for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler, Sundhedsministeriet 1998, <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/ansoegning/~media/A798FDB668DD4BBEAC539AB2AE22025C.ashx>.

Belgian Health Care Knowledge Center (KCE), Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses, KCE report 183, s 20, <http://kce.fgov.be/publication/report/belgian-guidelines-for-economic-evaluations-and-budget-impact-analyses-second-edition>

Domstolens dom (tredje avdelningen) den 29 mars 2012. Europeiska kommissionen mot Republiken Polen, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX:62010CJ0185>.

Effektiv vård, Statens offentliga utredningar, SOU 2016:2, http://www.sou.gov.se/wp-content/uploads/2016/01/SOU-2016_2_Hela4.pdf

Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R, Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population, JAMA Intern Med 2015, <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2467782>.

EUnetHTA, Comparators & comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations, Final version, February 2013, http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Choice_of_comparator.pdf

EUnetHTA, Comparators and comparisons, Direct and indirect comparisons, Final version, February 2013, <http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf>.

EUnetHTA, Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe, Final version, May 2015, http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Methods%20for%20health%20economic%20evaluations%20A%20guideline%20based%20on%20current%20practices%20in%20Europe_Guideline_Final%20May%202015.pdf.

Förordning (2007:1206) med instruktion för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. <http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20071206-med-instruktion-for-sfs-2007-1206>.

Janusinfo, Rekommendationer för behandling av kranskärslssjukdom med klopidogrel (Plavix) som tillägg till Trombyl, http://www.janusinfo.se/Global/Expertgruppdokument/Hj%C3%A4rta-k%C3%A4rl/plavix_o80130.pdf.

Lag (1994:953) om åligganden för personal inom hälso- och sjukvården, <http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-1994953-om-aligganden-for-personal-inom-sfs-1994-953>.

Läkemedelsförsäkringens åtagande att utge ersättning för läkemedelsskada, <http://lff.se/wp-content/uploads/2014/02/Atagande-2016-sve-eng-hemsidan.pdf>.

Läkemedelslagen (2015:315), Svensk författningssamling, http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lakemedelslag-2015315_sfs-2015-315.

Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, 2007. <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Neuropatisk-smarta/>.

Läkemedelsverket, Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation, 2007. <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Neuropatisk-smarta/>.

Mannheimer Swartling, brev till Socialstyrelsen, 2016-01-25, Publicerat via Dagens Medicin på <http://www.dagensmedicin.se/contentassets/65a19fodb2044b099458ebe80b69acfd/brev.pdf>.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Guide to the methods of technology appraisal 2013, <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>.

NICE, Guide to the methods of technology appraisal, 2013, kapitel 6, The appraisal of the evidence and structured decision-making, <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/6-The-appraisal-of-the-evidence-and-structured-decision-making>.

Nyheter från Läkemedelsverket, Tryptizol och Trilafon avregistreras, <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Tryptizol-och-Trilafon-avregistreras/>.

Patientsäkerhetslag (2010:659), http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659.

Prop 1991/92:107, En ny läkemedelslag, m.m., https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/ny-lakemedelslag-mm_GFO3107.

Prop. 2001/02:63, De nya läkemedelsförmånerna, <https://data.riksdagen.se/fil/0330ADDE-B580-4304-A4D9-13FDF30ECE40>.

Prop. 2014/15:91, En ny läkemedelslag, <http://www.regeringen.se/rattsdokument/proposition/2015/03/prop.-20141591/>.

Ramsberg J och Ekelund M, Stuprörstänkande gör samhällets kostnader för ohälsa onödigt höga, Ekonomisk debatt 2011 39/5:41-53, <http://nationalekonomi.se/filer/pdf/39-5-jrme.pdf>

Rikstermbanken. <http://www.rikstermbanken.se/rtb/mainMenu.html>.

SBU:s (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) ordlista. <http://www.sbu.se/sv/var-metod/sbu-ordlista/>.

Socialstyrelsens föreskrifter SOSFS 2015:12, Utredning av vårdskador, <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19872/2015-6-38.pdf>

Speaker notes IP13, ISPOR 16th Annual European Congress, <http://www.ispor.org/congresses/Dublin1113/presentations/IP13-All-Speakers.pdf>.

Statens Legemiddelverk, Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser, 2012, http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/mal_for_refusjonssoeknad/Documents/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf.

Taylor D, Craig T & Gill J, Licensed to cure?, rapport beställd av European Medicines Group (EMG), mars 2014. <http://www.ucl.ac.uk/pharmacy/documents/licensed-to-cure>.

TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2), http://www.tlv.se/Upload/Lagar_och_foreskrifter/TLVAR_2015_1.pdf.

TLV:s årsredovisning 2015, <http://www.tlv.se/tlv/mal-och-resultat/Arsredovisning-2015/>.

Walton & Schumock, Should off-label drugs be included as comparators in pharmacoeconomic studies? Pharmacoeconomics 2014 32:1035-7, <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40273-014-0222-2>.